FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1898-99 N° 25.

RECHERCHES

SUR LE

CHAMPIGNON DU MUGUET

ET SON POUVOIR PATHOGÈNE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 31 Mai 1899, à 3 heures

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

Maria P. DAÏREUVA

Née à Stara-Zagora (Bulgarie) le 7 Octobre 1876.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	MM. VUILLEMIN	professeur.....	*Président*
	SIMON	professeur.....	*Juges.*
	ÉTIENNE	agrégé.....	
	ZILGIEN	agrégé.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
A. CRÉPIN-LEBLOND, IMPRIMEUR-ÉDITEUR
21, RUE SAINT-DIZIER, 40, RUE DES DOMINICAINS
(Passage du Casino)

1899

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1898-99 N° 25.

RECHERCHES

SUR LE

CHAMPIGNON DU MUGUET

ET SON POUVOIR PATHOGÈNE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 31 Mai 1899, à 3 heures

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

Maria P. DAÏREUVA

Née à Stara-Zagora (Bulgarie) le 7 Octobre 1876.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. VUILLEMIN	professeur.....	*Président.*
SIMON	professeur.....	
ÉTIENNE	agrégé.....	*Juges.*
ZILGIEN	agrégé.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

ACAD. LUGD. BAT.

NANCY
A. CRÉPIN-LEBLOND, IMPRIMEUR-ÉDITEUR
21, RUE SAINT-DIZIER, 40, RUE DES DOMINICAINS
(Passage du Casino)

1899

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. GROSS ✲, I ✪.

Assesseur : M. BERNHEIM, ✲, I ✪.

Doyen honoraire : M. TOURDES O ✲, I ✪.

Professeurs honoraires : MM. TOURDES O ✲, I ✪, HERRGOTT ✲, I ✪, HECHT ✲, I ✪, BEAUNIS ✲, I ✪.

Clinique médicale	M. BERNHEIM ✲, I ✪, professeur.
Clinique chirurgicale	M. GROSS ✲, I ✪, professeur.
Physique médicale	M. CHARPENTIER, I ✪, professeur.
Médecine opératoire	M. CHRÉTIEN, I ✪, professeur.
Clinique chirurgicale	M. WEISS, A ✪, professeur.
Pathologie externe	M. FRŒLICH, A ✪, agrégé, chargé du cours.
Chimie médicale et toxicologie	M. GARNIER, I ✪, professeur.
Clinique médicale	M. SPILLMANN, I ✪, professeur.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. HERRGOTT, I ✪, professeur.
Médecine légale	M. E. DEMANGE, I ✪, professeur.
Hygiène	M. MACÉ, I ✪, professeur.
Thérapeutique et Matière médicale	M. SCHMITT, I ✪, professeur.
Anatomie pathologique	M. BARABAN, I ✪, professeur.
Anatomie descriptive	M. NICOLAS, I ✪, professeur.
Physiologie	M. MEYER, A ✪, professeur.
Pathologie gén. et Pathologie interne.	M. SIMON, I ✪, professeur.
Histologie	M. PRENANT, A ✪, professeur.
Histoire naturelle médicale	M. VUILLEMIN, A ✪, professeur.

Cours complémentaires

Clinique des maladies des yeux	M. ROHMER, I ✪, agrégé libre, chargé du cours
Clinique des maladies des vieillards	M. P. PARISOT, I ✪, agrégé libre, ch. du cours
Clinique des maladies des enfants	M. HAUSHALTER, A ✪, agrégé, chargé du cours
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. FÉVRIER, ✲, A ✪, agrégé, ch. du cours.
Accouchements	M. SCHUHL, A ✪, agrégé, ch. du cours.

Agrégés en exercice

MM. GUÉRIN, I ✪.	MM. ZILGIEN.	MM. JACQUES.
HAUSHALTER, A. ✪.	GUILLOZ, A ✪.	LAMBERT.
FÉVRIER, ✲, A ✪.	FRŒLICH, A ✪.	BOUIN.
ETIENNE.	SCHUHL, A ✪.	ANDRÉ.

Agrégés libres : MM. SCHLAGDENHAUFFEN, ✲, I ✪, ROHMER, I ✪, VAUTRIN, A ✪. REMY, A ✪, P. PARISOT, I ✪.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, Ⓜ, A ✪, Secrétaire.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR VUILLEMIN

Hommage de reconnaissance et de respectueuse affection

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547203_0031

INTRODUCTION

Le muguet est une affection des muqueuses, caractérisée par la production de plaques d'un aspect crémeux, presque caractéristique. Le muguet de la bouche est connu depuis la plus haute antiquité ; mais les anciens auteurs l'ont confondu soit avec les aphtes, soit avec diverses affections pseudo-membraneuses. C'est en 1842 que *Berg*, de Stockholm, a découvert, à l'aide du microscope, que les plaques crémeuses du muguet étaient constituées en grande partie par un champignon inférieur, se présentant habituellement sous deux formes différentes : des filaments enchevêtrés et des globules sphériques ou un peu allongés.

Depuis, on a démontré la présence du parasite dans des lésions qui ne répondent pas aux caractères cliniques du muguet : telles sont les affections de l'estomac et de l'intestin décrites par *Parrot*.

Le signe certain du diagnostic du muguet, après avoir reposé exclusivement sur l'aspect de la plaque, puis sur la combinaison de la

lésion et du parasite, tend à être transporté au parasite seul. Quelques auteurs vont jusqu'à appliquer le nom de muguet au champignon lui-même. On nous parle de « muguet expérimental » caractérisé par des abcès miliaires des reins, etc.

La signification clinique du mot muguet est totalement défigurée. Il n'est pas logique de fonder une espèce pathologique sur un seul facteur étiologique, surtout quand ce facteur est aussi mal connu que le champignon rencontré dans les diverses affections rapportées à la même maladie parasitaire. L'acception du mot muguet a donc reçu une extension abusive.

Quelques auteurs l'ont compris ; ils ont désigné la maladie qui embrasse les affections variées attribuées au champignon du muguet, non plus par le mot qui indiquait une lésion particulière, mais par le nom du parasite, c'est-à-dire du facteur supposé commun à ces manifestations diverses. Cette tentative entraîne une nouvelle difficulté. En l'absence de caractères vraiment spécifiques, le champignon du muguet a changé incessamment de nom, au gré des appréciations souvent fantaisistes auxquelles les médecins et les naturalistes ont soumis ses caractères accessoires. Le nom d'*Oïdo-mycose*, employé par M. *Roger*, a le défaut d'enchaîner la nomenclature nosologique à une notion botanique surannée, notoirement inexacte (le champignon du muguet n'ayant rien de commun avec les *Oïdium*, comme l'a démontré

M. le Professeur Vuillemin), et de plus de trancher la question de l'unité spécifique des champignons rencontrés dans ces cas divers, quand on a de sérieuses raisons de croire que plusieurs espèces ont été confondues.

M. de *Stoecklin* est mieux inspiré en désignant l'affection compliquée de la présence d'un champignon analogue à celui du muguet sous le nom qui convient à ses caractères cliniques (angine ou diphtérie dans les cas qui l'occupent) et en y ajoutant un qualificatif en rapport avec la complication liée à la présence du champignon.

Ce n'est donc pas le muguet que nous voulons étudier ici, mais des affections qui n'ont de commun avec lui que la présence de champignons parasites identiques ou analogues à celui du muguet.

De la coexistence constante du champignon du muguet avec les différentes affections où on l'a trouvé, on a conclu par induction qu'il devait y avoir un rapport de cause à effet. Cette conclusion n'est pas évidente ; elle demande une démonstration.

On a cherché la démonstration dans l'expérimentation.

En introduisant le champignon du muguet dans l'organisme animal, on a provoqué des lésions que l'on a comparées au muguet et aux autres affections imputées à l'action du champignon du muguet sur l'homme.

Quel est le degré de certitude de la vérification

expérimentale ? — L'expérience montre une analogie, mais non une identité. L'analogie est imparfaite : il y a des différences entre la constitution d'un animal et celle de l'homme ; il y a ensuite des différences entre les conditions qui mettent en rapport le parasite et son hôte. — L'expérimentation force les résistances naturelles. Il faudrait du moins se demander si le parasite peut ouvrir la porte que suppriment les inoculations sous-cutanées, intra-péritonéales, intra-veineuses.

Les conclusions tirées de l'expérimentation chez l'animal ne sont donc pas plus certaines que les conclusions tirées de la simple observation de la coexistence du parasite et des lésions chez l'homme.

Elles ajoutent une nouvelle probabilité en faveur de l'action pathogène, mais elles ne démontrent pas rigoureusement l'existence de cette action et n'en expliquent nullement le mécanisme.

Pour juger avec certitude du rôle pathogène d'un parasite, il faudrait constater sa pénétration dans l'organisme hospitalier, analyser toutes les modifications qu'il imprime par ses influences mécaniques, physiques, chimiques, toutes les réactions provoquées dans l'organisme par ces influences, car la maladie résulte moins des qualités de l'agent pathogène que de la manière dont l'homme les ressent et se modifie par suite de ses provocations.

Mais cette constatation directe dépasse nos

moyens d'observation. Nous constatons chez l'homme des effets sous forme de troubles fonctionnels (symptômes cliniques) et de lésions organiques (caractères pathologiques d'ordre anatomique et histologique).

Nous constatons d'autre part chez les parasites des caractères morphologiques et des propriétés biologiques.

L'analyse de ces propriétés nous permet d'assigner des limites à leur pouvoir et d'apprendre si, dans ces limites, ils sont susceptibles de causer les troubles et les lésions constatées par la clinique et l'anatomie pathologique.

Nous ne pouvons pas constater directement qu'un parasite est pathogène. Si nous connaissons ses propriétés biologiques, nous pouvons montrer dans quelles limites il peut être pathogène.

Le champignon du muguet est supposé pathogène. Pour vérifier cette hypothèse, nous devons d'abord déterminer si sa forme, son mode de végétation, son extension, sa multiplication, sa résistance aux agents destructeurs sont compatibles avec le rôle qu'on lui attribue. Nous devons ensuite déterminer si les actions mécaniques et chimiques dont il est capable suffisent à expliquer ce rôle.

C'est seulement si ces données concordent avec l'observation clinique, avec les observations anatomo-pathologiques et avec les vérifications expérimentales, que nous aurons réuni la plus grande somme de probabilités compa-

tible avec les ressources des sciences biologiques, et que nous serons suffisamment renseignés sur le rôle pathogène du champignon du muguet.

La biologie du champignon du muguet, les caractères de sa végétation dans les circonstances les plus variées sont donc le facteur initial auquel est subordonnée son action pathogène. Ils en sont la condition nécessaire.

Nous nous proposons d'exposer les données acquises sur l'histoire naturelle du champignon du muguet contrôlées et complétées par nos propres observations, en vue de déterminer dans quelle mesure et de quelle façon il peut exercer un rôle pathogène dans la production du muguet et des autres affections qui lui sont imputées.

La pathogénie est le but; l'histoire naturelle est le moyen. Nous ne nous flattons pas d'avoir atteint le but, car les problèmes pathogéniques sont trop complexes pour être entièrement résolus du premier coup. Si notre modeste contribution paraît utile à ceux qui voudront faire un pas de plus en avant, toute notre ambition sera satisfaite.

Arrivée au terme de nos études médicales nous sommes heureuse de pouvoir témoigner à tous nos Maîtres de la Faculté notre vive gratitude pour leur précieux enseignement et notre respectueuse admiration pour eux.

Nous regrettons beaucoup notre vénéré Maître, M. le Doyen Heydenreich, qui nous a,

en maintes circonstances, donné la preuve d'une grande bienveillance.

Nous sommes bien reconnaissante à M. le Professeur Macé, directeur de l'Institut Sérothérapique de l'Est, pour la libéralité avec laquelle il nous a permis d'utiliser les cultures, conservées à l'Institut, ainsi qu'à M. le Professeur agrégé Haushalter qui a mis à notre disposition un œsophage, recueilli dans son service à la clinique des enfants.

Que M. Maire, préparateur à la Faculté de Médecine, et M. Thiry, préparateur à l'Institut Sérothérapique, reçoivent tous nos remerciements pour les services qu'ils nous ont rendus.

CHAPITRE PREMIER

Diagnose du champignon du muguet.

L'hétéromorphisme du champignon du muguet est très étendu. Les formes les plus diverses se montrent sans ordre de succession défini, comme ce serait le cas, si elles représentaient les stades d'une évolution polymorphe. L'influence du milieu, des diverses circonstances extérieures est prépondérante sur leur apparition. Malgré le contraste qui sépare les formes extrêmes, elles sont reliées entre elles par de nombreux intermédiaires. Si pour la commodité de la description nous choisissons quelques types particulièrement tranchés, il ne faut pas oublier que le nombre de ces jalons est arbitraire.

a) Quand le milieu lui convient, la champignon bourgeonne activement, le jeune bourgeon peut rester sphérique ou s'allonger en un filament ;

b) Quand les conditions deviennent défavorables, l'accroissement cesse et on voit apparaître de nouvelles formes, mieux douées pour la conservation de l'espèce.

Les formes globulaires, tout en étant capables de présenter l'activité régulière et continue des organes

végétatifs, partagent avec les spores d'autres espèces la capacité de résister à la dessiccation, de rester vivantes dans des milieux nutritifs défavorables, d'émettre des filaments à la façon des spores germantes.

Nous allons décrire successivement les diverses formes que prend le champignon du muguet.

A. — Organes végétatifs.

Les filaments sont des éléments cylindriques, ayant une longueur de 50 à 600 μ sur une largeur de 3 à 5 μ. Ils sont formés d'articles allongés, un peu étranglés au niveau des cloisons. Celles-ci, d'abord également distantes, se rapprochent un peu plus vers le sommet du filament.

La *membrane* d'enveloppe, épaisse et continue, ne prend pas les couleurs.

Les articles les plus jeunes contiennent un *protoplasma* granuleux qui se colore bien par toutes les couleurs basiques d'aniline, les solutions d'iode le colorent en brun acajou, ce qui dénote la présence de glycogène; plus tard le glycogène disparaît, le protoplasma se creuse de vacuoles et on voit apparaître une ou plusieurs boules graisseuses fortement réfringentes. Les articles les plus anciens sont ordinairement vides.

Chaque article des filaments jeunes contient un *noyau* sphérique de 0 μ 5 de diamètre; sur de vieux filaments, chaque segment en contient parfois plusieurs de taille plus considérable, de forme moins définie.

Les filaments sont simples ou ramifiés : on voit apparaître au niveau d'une cloison ou sur n'importe quel point de la membrane un petit bourgeon à base étroite

qui s'allonge et donne naissance à un nouveau filament cloisonné, ou bien reste sphérique et bourgeonne sur place de manière à former un bouquet de globules.

Quand le bourgeon se détache, il laisse à sa place une empreinte saillante qui s'efface peu à peu.

Quand le filament cesse de s'accroître, ses articles deviennent tous égaux et même le dernier peut s'allonger plus que les autres, présenter un renflement piriforme et se terminer par un élément sphérique.

Les *globules* sont des cellules sphériques, ayant un diamètre de 4 μ à 6,5 ou ovoïdes et ressemblant aux levûres.

Ils sont entourés d'une *membrane* d'enveloppe épaisse, à double contour, qui reste claire après coloration de la préparation.

Le *protoplasma*, homogène, ou finement granuleux dans les cellules jeunes, contient des granulations plus grosses, des boules graisseuses et des vacuoles plus tard. — Les granulations se colorent en bleu foncé, souvent rougeâtre par le bleu de toluidine, en rouge violacé par l'hémalun de Mayer. Ces granulations paraissent avoir une signification analogue aux granulations métachromatiques des *bactéries* décrites entre autres par Crouch, Neisser, etc., des *Saccharomycètes* (Eisenschitz, Bouin, etc.), du *Penicillium glaucum* et des *Ustilaginées* (Maire), de bien d'autres champignons, et même des *Cyanophycées* et des *Diatomées* (Lauterborn, Bütschli, etc.).

Le *noyau* est resté longtemps méconnu. MM. *Roux* et *Linossier* (Archives de méd. exp. 1890, p. 69) disent : « C'est en vain que par les méthodes connues nous avons cherché à mettre en évidence un noyau figuré ; nous pensons qu'ici, comme pour les bactéries, la subs-

tance nucléaire se trouve disséminée à l'état diffus dans le protoplasma. » Cette opinion a lieu de nous surprendre, car nous avons constamment reconnu la présence d'un noyau, déjà signalé, d'ailleurs, par M. le Professeur Vuillemin.

S'il n'est pas facile d'approfondir dans tous ses détails la structure intime d'un élément aussi délicat, on met en évidence par les réactifs les plus divers (hématoxyline ferrique, hémalun de Mayer, vert d'iode) un corpuscule chromatique qui paraît de même nature que le caryosome des levures et d'autres organismes inférieurs. Ce caryosome se montre d'habitude comme un point simple ou double, d'environ 0μ,5 de diamètre, unique dans les globules et dans chaque article des filaments jeunes. Sur de vieux filaments, chaque segment en contient parfois plusieurs de taille plus considérable, de forme moins définie, comme nous l'avons déjà mentionné.

B. — Organes de conservation.

Les *spores externes* (chlamydospores ou chronispores) sont des éléments sphériques de 10 à 20 μ. de diamètre, rarement elliptiques ; elles sont entourées d'une *membrane* très épaisse, stratifiée, qui se colore en rouge par l'éosine en solution aqueuse, de même que le *protoplasma.*

Celui-ci, d'abord homogène et transparent, se concentre en une boule très réfrigente qui occupe le centre.

Ces spores naissent sur les côtés ou à l'extrémité d'un filament formé d'articles allongés, dont le dernier pré-

sente souvent un renflement piriforme qui contient pendant quelque temps des matériaux de réserve (glycogène coloré en brun acajou par les solutions d'iode), ou bien à l'extrémité d'une chaînette de globules réunis (*Torula*), dont deux ou trois qui précèdent immédiatement la chlamydospore sont remplis de glycogène comme précédemment.

Ces éléments, décrits par *Grawitz* en 1877, conservent longtemps leur pouvoir germinatif, et, après l'éclatement de leurs parois, il se produit des bourgeons et des filaments.

Globules internes. — Ch. Robin (1853) a décrit très exactement la formation de globules endogènes dans les filaments du champignon du muguet : « Sur certains filaments, chaque chambre renferme, au lieu de granules, deux, trois ou quatre cellules ovales qui remplissent la cavité (*fig. 7, a*). Les parois de ces cellules sont pâles, jaunâtres et se distinguent de celles des filaments par leur teinte plus brillante, beaucoup moins foncée. Elles se touchent aussi par leurs extrémités, ou sont un peu écartées ; leur contenu est homogène, transparent » (p. 490).

« Ces cellules pâles contenues dans les chambres dont il a été parlé plus haut sont des spores qui commencent à se développer » (p. 491).

Il ne les a pas observées à l'examen direct des plaques de muguet, au moment où elles sont détachées de la bouche, mais seulement dans les filaments accrus et ramifiés au bout de trois jours de séjour dans un flacon (p. 492).

Robin considère ces globules internes comme les premiers rudiments des spores qui se détachent ensuite à

l'extrémité des filaments. Cette hypothèse (p. 491) n'est pas clairement exposée et n'est pas justifiée.

Montagne avait déjà observé les globules internes en 1841, comme on peut en juger d'après un dessin reproduit par Robin.

Quinquaud (1868, p. 295) parle de deux petites spores nées à l'intérieur de spores plus volumineuses. Il est possible qu'il s'agisse encore de globules endogènes; mais sa description et ses dessins sont moins clairs que ceux de Robin.

Plaut (1887) signale des corps sphériques ou ovales logés dans la lumière des filaments développés en bouillon peptonisé. Il les considère comme les premiers rudiments de gonidies. La figure qu'il consacre à ces formations paraît se rapporter plutôt à des sphères superposées aux filaments qu'à des globules endogènes.

M. *de Stœcklin* (1898) a bien vu à l'intérieur des filaments des cultures, des files plus ou moins continues de globules se colorant comme les levures adultes. Mais il se trompe en voulant voir dans les globules internes une phase d'évolution du champignon.

Quelques auteurs (*de Seynes, Roux* et *Linossier, Noisette*) ont nié l'existence des globules endogènes, prétendant qu'on a décrit comme tels des vacuoles.

Le doute n'est plus possible, maintenant que M. le professeur Vuillemin a si bien étudié leur noyau, leur structure, qui les identifient aux globules libres.

Les globules internes n'ont pas été observés dans l'organisme humain. Personne, jusqu'ici, ne les avait signalés chez les animaux. Nous les avons trouvés dans le pus d'un abcès expérimental chez le lapin (*fig. 13 et 14*). Ce sont des filaments courts, sans cloisons, de calibre

irrégulier, d'apparence dégénérée ; ils contiennent un ou deux globules internes elliptiques, avec un protoplasma réticulé et un noyau, d'aspect bien vivant.

Cette forme protégée du champignon est susceptible d'une longue survie.

Ces divers types morphologiques ne sont que de simples modifications d'un type fondamental qui est le filament.

Partout et toujours nous avons trouvé des filaments, aussi bien sur les organismes vivants que dans les cultures sur les milieux les plus variés, même sur ceux qu'on avait considérés jusqu'ici comme nourrissant exclusivement la forme levûre.

L'importance des filaments est subordonnée par les auteurs qui les ont observés et décrits à celle des globules. Ces derniers, en effet, sont en plus grand nombre à la surface des plaques crémeuses développées dans la bouche et sur les milieux de culture solides, et à un examen superficiel on peut ne pas trouver d'autres éléments. On en a tiré la conclusion suivante, formulée par *Linossier* et *Roux* (*loc. cit.*, 1890. *Arch. m. exp.*, p. 70). « Cette *forme levûre* paraît être le facies végétatif normal de la plante, celui qui peut le plus commodément s'adapter à toutes sortes de milieux nutritifs, les filaments n'apparaissant surtout, comme nous le montrerons, qu'à titre d'organe fonctionnel, au fur et à mesure de la complication chimique de l'aliment. »

Nous pensons, au contraire, et nous espérons montrer plus loin que l'on doit chercher dans les filaments la forme fondamentale du thalle du champignon du muguet ; les globules ne seraient plus dans ce cas qu'une forme bourgeonnante accessoire, produite par des conditions

de vie particulières, ce qui ramène ce champignon au type général des Ascomycètes, qui, si l'on en exclut les *Saccharomyces*, sont normalement filamenteux.

Asques.— A l'inverse de toutes les formes précédentes, les asques découverts par le Professeur Vuillemin (1898) représentent un organe rigoureusement défini, dont les caractères ne sont pas subordonnés aux conditions ambiantes. Les asques se forment aux dépens de globules isolés ou fixés à des filaments. Parfois ils naissent sur le filament issu de la germination d'une chlamydospore ; ce filament, dans ce cas, reste très court ; parfois même l'asque se différencie à l'abri de la membrane stratifiée de la spore.

L'asque, sphérique ou elliptique, mesure 4 — 5μ ; il contient 4 spores nées par double bipartition. Leur disposition primitive n'est jamais en tétrade ; à la maturité, elles chevauchent les unes sur les autres de manière à occuper le moindre espace possible.

L'ascospore a la forme d'une ellipse un peu aplatie sur une face ; on lui distingue trois axes inégaux : la longueur est de 2,8 — 3μ 5, la largeur 1,75 — 2μ ; l'épaisseur 1,2 — 1,4. La membrane, relativement épaisse, atteint 0,25 et distingue à elle seule l'ascospore des globules végétatifs les plus petits. Elle oppose une certaine résistance à la pénétration des réactifs, en sorte que le noyau de l'ascospore reste incolore dans les préparations où ceux des globules végétatifs ont pris la teinture.

La membrane des asques est fugace. De bonne heure les spores sont mises à nu, mais restent soudées entre elles par une substance unissante, un épiplasma qui n'a pas été consommé dans leur formation.

CHAPITRE II

Le champignon du muguet appartient-il à une seule espèce ?

Il est très difficile de donner des diagnoses différentielles de champignons qui, comme celui du muguet, ont un appareil végétatif excessivement polymorphe ; nous n'avons quelques chances de trouver des caractères un peu constants que là où nous trouvons des organes reproducteurs nettement définis, en étudiant ces organes mêmes.

La découverte des ascospores a offert l'élément fixe, capable d'assurer définitivement la diagnose spécifique d'un champignon du muguet, l'*Endomyces albicans*.

Elles suffiraient pour trancher les cas douteux et se prononcer sur l'unité ou la pluralité des champignons du muguet, si l'on pouvait les observer à volonté. Mais des organes reproducteurs bien définis, tels que les asques, ne se montrent pas souvent dans les champignons du muguet : leur production n'est pas sous la dépendance de l'observateur. En effet, nous ignorons encore quel est le déterminisme précis de la formation des asques : on en obtient sur certaines cultures et pas sur d'autres, qui cependant sont dans des conditions en

apparence exactement semblables. Il est donc bien difficile d'identifier spécifiquement un champignon du muguet quelconque, recueilli dans une plaque crémeuse de la bouche ou dans un abcès miliaire, tant qu'on n'a pas réussi à lui faire produire des asques, ce qui n'arrive malheureusement pas à coup sûr. On peut donc dire que la démonstration positive et rigoureuse de l'unité du champignon du muguet n'est pas possible actuellement.

Pourra-t-on cependant arriver à un plus ou moins haut degré de probabilité en abordant le problème par la voie inverse ? Si l'on ne peut déceler de caractères communs chez tous les champignons du muguet, peut-on au moins constater parmi eux des caractères différentiels constants ?

Il convient d'examiner à ce point de vue, d'une part, les caractères microscopiques et les caractères des cultures, d'autre part l'action pathogène.

1° *Différences microscopiques.* — A première vue, nous pourrions trouver une indication de pluralité spécifique dans le fait sur lequel insiste *Noisette :* que la proportion des diverses formes du champignon du muguet, observées directement dans les plaques crémeuses, n'est pas toujours la même. Si le plus souvent on trouve un mélange de formes globuleuses et filamenteuses, d'autres fois on ne voit qu'une forme globuleuse pure.

Existe-t-il chez l'homme des muguets sans filaments ?

Dans les cas d'angine pseudo-membraneuse muguétique de *Teissier, Guimbretière, Stoos,* l'examen direct n'a donné que des levures, mais les cultures ont donné des filaments.

L'examen direct dans les angines, sans autopsie, est nécessairement superficiel. Or, les éléments superficiels sont généralement des levures, au moins en majorité. Les filaments situés plus profondément ou implantés ont pu être méconnus.

D'après *Noisette*, on n'avait jamais signalé avant lui de cas de muguet buccal où les éléments trouvés à l'examen direct étaient des levures, arrondies ou ovales, et rien que des levures. Or, sur 31 observations, *Noisette* a trouvé 12 fois des levures sans filaments. Mais toutes ont donné des filaments dans le liquide de Naegeli.

Beaucoup d'auteurs, à un examen superficiel, n'ont constaté que des levures; mais *Noisette* a dû rechercher spécialement les filaments, puisqu'il insiste sur leur absence. Il faut pourtant se défier des résultats négatifs et se demander s'ils ne résultent pas d'une observation insuffisante ou mal dirigée. *Noisette*, comme bien d'autres, en méconnaît l'existence dans l'intérieur des milieux solides, même dans la gélose. Il n'a jamais fait de coupes de tissus sous les plaques de muguet. Il n'a donc pas vu des filaments dans des circonstances où il y en a certainement. D'autre part, il a obtenu des filaments cloisonnés et ramifiés en cultivant de la levure de bière. Cela prouve suffisamment qu'il n'opérait pas sur des semences pures. Ses conclusions ne sauraient donc être acceptées qu'avec réserve.

Nous avons restreint le problème à la série des formes décrites dans le chapitre précédent. Les formes différentes sont exclues d'avance si elles ne coexistent pas avec ces dernières. Telle la levure trouvée par *Troisier* et *Achalme* dans une angine crémeuse.

Le diamètre des globules (8 à 9 μ) supérieur à celui des globules de l'*Endomyces albicans* (4 à 6 μ), la production de spores endogènes, semblables à celles des *Saccharomyces*, joints au caractère négatif de l'absence de véritables filaments, permettent de l'éloigner des champignons du muguet.

Nous ne parlons pas des cas où il y a eu confusion entre les globules arrondis du muguet et les articles coupés carrément par désarticulation suivant le type de l'*Oïdium lactis*.

2° *Différences dans l'aspect des cultures.* — Voyons maintenant les résultats que donnent à ce point de vue les cultures.

Quelques auteurs, se basant sur des différences macroscopiques et microscopiques qui sont loin d'être constantes, ont cru pouvoir décrire plusieurs variétés.

Noisette s'exprime ainsi :

« En cultivant comparativement sur les mêmes milieux les divers échantillons que nous avons recueillis, nous sommes arrivés à nous convaincre que tous présentent une somme de caractères généraux, suffisamment constants pour permettre de les considérer comme appartenant à la même espèce. Nous avons toutefois noté de nombreuses particularités, qui doivent faire penser à des variétés » (p. 7).

Les particularités que *Noisette* détaille plus loin ne paraissent pas établir une distinction plus accusée que celles que nous avons observées dans les diverses cultures provenant d'une même semence ; en outre, nous avons obtenu tous les aspects macroscopiques et microscopiques avec les semences les plus diverses.

Nous avions à notre disposition huit échantillons de

champignons du muguet, de différente provenance.

Celui que nous avons appelé *n° 1* provient du champignon étudié par MM. *Charrin* et *Ostrowsky*. L'observation est connue. Nous la rappelons très brièvement.

Une femme, convalescente de fièvre puerpérale, est entrée au mois de janvier 1895 dans le service du docteur *Charrin* pour un abcès lymphangitique de la région sous-maxillaire.

Cet abcès, ouvert aseptiquement, a donné issue à du pus blanc, épais, crémeux, qui était, examiné au microscope, constitué par des globules de pus et de mugúet ; ces derniers, cultivés, ont donné des filaments.

Le champignon *n° 2* est presque aussi ancien. Au mois d'octobre 1895, M. le professeur agrégé *Schuhl* donnait ses soins à une femme atteinte de fièvre typhoïde, qui a présenté, à un moment donné, le muguet primitif du pharynx envahissant d'arrière en avant toute la cavité buccale. L'examen microscopique de la couche crémeuse qui recouvrait les amygdales, pratiqué le 7 octobre, a montré des formes rondes et des formes filamenteuses.

Le *n° 2'* provient du précédent, ensemencé le 4 novembre 1895 dans un ballon contenant environ 100 gr. d'extrait glycériné de pomme de terre à 15 p. 100. Cette culture, vieille de 3 ans, conservée au laboratoire d'histoire naturelle de la Faculté de médecine de Nancy, présentait à la surface un voile blanc assez épais, constitué par des éléments ronds ou un peu allongés, réunis souvent en chaînettes ou bien en bouquets. C'est sur ce voile que nous avons pris de la semence pour faire des cultures parallèles.

Le champignon *n° 3*, isolé le 17 septembre 1898,

provient d'une angine étudiée par le docteur *Finck*, qui n'a pas encore publié l'observation. A l'examen direct, on a trouvé, outre le champignon du muguet, des streptocoques, des staphylocoques et des sarcines.

Nous devons le *n° 4* à l'obligeance de M. le docteur *Raoult :* champignon retiré d'une angine ulcéreuse le 21 novembre 1898 (observation inédite).

N° 5 : champignon isolé le 29 novembre 1898 d'une angine.

Les trois champignons suivants n'ont pas été recueillis directement sur des malades, les germes répandus dans l'air à l'Institut sérothérapique se sont développés accidentellement sur des milieux de culture artificiels.

N° 6 : contamination venue sur une culture sur betterave rouge, le 13 octobre 1895.

N° 7 : a donné sur gélatine de grosses colonies opaques, beaucoup plus grosses dans le même temps que celles du muguet type.

N° 8 : culture d'aspect anormal sur plaques de gélatine.

Nous avons cultivé simultanément ces divers champignons sur *betterave*, sur *carotte* (stérilisées à l'autoclave à 120°) et sur *gélose*, dont voici la composition :

Gélose maltosée :

Eau	1000
Agar-agar	30
Glycérine	20
Peptone	25
Maltose	80
Gomme arabique	1

Gélose dextrinée : même formule dans laquelle le maltose est remplacé par 25 de dextrine.

Nous avons étudié également quelques cultures semées sur du sérum solidifié et sur les chapeaux d'un champignon supérieur du groupe des Agarics, le *Tricholoma rutilans*.

La plupart de nos cultures ont été faites à l'étuve à 37°.

Quand l'ensemencement a eu lieu par immersion, on voit la surface se couvrir, en moins de 24 heures, de petites colonies blanches et arrondies, qui ne tardent pas, les jours suivants, à devenir confluentes et à former une plaque crémeuse, mamelonnée.

Quand on a fait l'ensemencement en strie, on voit apparaître tout le long de celle-ci un enduit blanc, d'aspect humide, qui s'épaissit plus tard et donne une plaque crémeuse à surface lisse et comme vernissée, ou bien légèrement granuleuse.

L'évolution ultérieure de la culture est la même dans les deux cas. Au bout de 4-5 jours la plaque crémeuse a atteint sa plus grande épaisseur et cesse de s'accroître en largeur. Sa surface peut rester granuleuse (*fig.* 7), mais elle peut prendre aussi un tout autre aspect : tantôt les granulations se réunissent en crêtes saillantes qui s'entrecroisent de manière à figurer des alvéoles composés, plus ou moins larges (*fig.* 5), tantôt les granulations les plus grosses commencent à se creuser au centre d'un cratère, dont les bords sont taillés à pic (*fig.* 5, 6). Ces différents aspects peuvent se combiner diversement entre eux. Nous avons souvent observé un aspect rappelant les circonvolutions cérébrales (*fig.* 4). Une fois nous avons observé un autre aspect qui nous a paru d'abord absolument spécial, mais que nous avons obtenu après dans plusieurs autres cultures. C'était une culture

sur carotte du champignon *n°* 2, ensemencée le 22 février 1899 à 6 heures du soir. Elle fut examinée au bout de 3 jours ; la surface de la plaque crémeuse, d'un blanc brillant, était hérissée d'une grande quantité de petits piquants, d'une longueur de 2 millimètres environ, ressemblant à des aiguilles d'*Hydnum* ; ces petites saillies coniques à extrémité très effilée donnaient à la culture un aspect rappelant la mousse.

Cette culture était très résistante. Voulant faire l'examen microscopique, nous avons été obligée de couper un morceau de la carotte et alors seulement, nous avons pu détacher une dent à l'aide de deux aiguilles en acier.

Cette dent (*fig. 12*) était formée de longs filaments articulés, très serrés les uns contre les autres, ayant une direction à peu près parallèle entre eux, et de moins en moins longs du centre à la périphérie. Près de la base de la petite saillie, les filaments cessaient d'être parallèles, prenaient une direction de plus en plus oblique et finalement se perdaient dans un tissu inextricable de filaments diversement entrecroisés (*fig. 22*) qui couvrait toute la surface de la culture.

Une autre culture sur carotte, ensemencée en même temps, avec le *n°* 2', présentait trois petites excroissances coniques, étirées en fils, ayant une structure pareille. Examinée de nouveau au bout de 5 jours, les filaments étaient devenus très nombreux. 15 jours plus tard, la culture avait pris une couleur un peu jaunâtre et s'était comme ramollie, on ne voyait plus les petites saillies filiformes ; nous l'avons mise dans le formol et alors la plaque crémeuse s'est désagrégée, ses éléments sont tombés au fond de l'éprouvette, mais sur la ligne médiane une portion étroite est restée adhérente à la carotte, res-

semblant à une fausse membrane, sur laquelle on voit de nouveau les petits piquants. L'examen microscopique a montré que le dépôt du fond était formé de globules de muguet, tandis que la portion adhérente était constituée uniquement par des filaments.

Avec ces deux cultures nous avons ensemencé deux tubes de gélose maltosée ; les nouvelles cultures étaient encore hérissées de saillies coniques à extrémité effilée, mais beaucoup moins abondantes (*fig. 1*).

Sur betterave le *n°* 2 a reproduit ces piquants, mais le *n°* 2' n'en a pas donné.

En même temps une autre culture sur betterave, ensemencée le même jour avec le champignon *n°* 5, a présenté la même particularité : la surface de la culture était couverte de gros tubercules confluents, formant des saillies contournées en hélice, garnies de véritables houppes de filaments. Au bout de 15 jours on ne voyait plus ces derniers ; les tubercules s'étaient creusés d'un cratère.

On avait méconnu jusqu'à présent l'existence des filaments dans les cultures sur milieux solides. Nous en avons trouvé non seulement à la surface des plaques crémeuses, mais encore dans l'intérieur des milieux solides les plus divers.

Le 22 novembre 1898, nous examinions une culture sur sérum, ensemencée depuis 24 heures avec le champignon *n°4*. On y voyait de petites colonies blanches, grosses comme une tête d'épingle. Vue par transparence, à la lumière du jour, chaque petite colonie représentait une étoile opaque, entourée d'une aréole translucide (*fig. 18*). Examinée à la loupe et sous le microscope à un faible grossissement, on voyait que l'aréole occupait un plan

superficiel, tandis que l'étoile était formée de prolongements ramifiés qui, partant tous d'un même point à la surface de la culture, s'enfonçaient obliquement dans la profondeur (*fig. 19*).

Une partie de la culture est détachée, fixée par l'alcool et éclaircie par l'acide acétique ; des coupes faites perpendiculairement à la surface, montées dans la glycérine, font voir que chaque rayon de l'étoile représente un filament de muguet qui émet, à des intervalles à peu près réguliers, des bourgeons, qui deviennent à leur tour des filaments ou bien se multiplient sur place, de manière à former des bouquets de globules sphériques. Ces globules deviennent tellement nombreux par place qu'ils masquent complètement le filament.

L'aréole était formée de globules.

Avec cette première culture nous avons ensemencé en strie un tube de gélose maltosée et un autre de gélose dextrinée. Examinées au bout de 48 heures, les deux cultures sont très abondantes.

La plaque crémeuse est peut-être un peu plus épaisse, plus opaque sur le milieu dextriné que sur le milieu maltosé. Cet aspect uni ne rappelle en rien les cultures stelliformes décrites précédemment.

On voit à l'œil nu des filaments plongeant dans la profondeur du milieu nutritif, visibles de champ ; d'autres, visibles de face, partent des bords de la plaque crémeuse et rampent au-dessous de la surface de la gélose (*fig. 9*).

Nous avons examiné successivement toutes nos cultures sur gélose, ensemencées avec nos divers champignons, et nous avons retrouvé constamment ces filaments plongeants.

La figure 8 représente une culture du champignon *n° 1*, ensemencée en strie et examinée au bout de 17 jours, dessinée à l'aide de la loupe à projection (gross. de 3 1/2 diamètres). On voit partir, des bords de la plaque crémeuse, d'un côté un, de l'autre deux longs filaments extrêmement ramifiés qui rampent parallèlement à la surface de la gélose. Entre les deux on en voit d'autres, beaucoup plus courts et beaucoup moins ramifiés.

Figure 10 (gross. 70), champignon du muguet *n° 2*, culture de 10 jours sur gélose dextrinée ; coupes perpendiculaires à la surface : filaments plongeant dans la gélose ; les rameaux sont couverts d'amas de globules sphériques.

Ayant trouvé des filaments plongeant dans les milieux solides homogènes, nous les avons recherchés systématiquement dans divers milieux solides organisés ; à cet effet, nous avons pratiqué des coupes dans *toutes* nos cultures sur *betterave*, sur *carotte*, sur le chapeau du *Tricholoma rutilans*, et nous avons vu les filaments du champignon du muguet pénétrant non seulement entre les cellules du milieu de culture, mais dans l'intérieur même de ces cellules.

La figure 11 représente un filament pénétrant dans les cellules de la betterave (culture de 46 jours, champignon *n° 8*) ; il est couvert d'amas de globules, bourgeonnant à l'intérieur des cellules.

Sur des coupes perpendiculaires à la surface d'une culture du champignon *n° 3*, sur le chapeau du *Tricholoma rutilans*, nous avons vu les filaments du champignon du muguet pénétrer entre les cellules longues et étroites du *Tricholoma*, mais, arrivés dans les couches

profondes, ils perforent les cellules, à l'intérieur desquelles ils bourgeonnent.

Ainsi, nous avons obtenu tous les aspects macroscopiques avec toutes les semences, sauf le feutrage de filaments à la surface des cultures et les aiguilles saillantes.

Il n'est pas probable que cet aspect soit dû à une impureté, car nous l'avons observé simultanément dans des cultures différentes de la même origine séparées depuis 4 ans (*n*os *2 et 2'*) et dans une autre (*n*° *5*).

On a observé des faits analogues chez des Mucédinées : *Boulanger,* en cultivant le *Sporotrichum vellereum* sur des milieux solides, a vu apparaître la forme fasciculée, considérée comme caractéristique du genre *Graphium*.

Elle ne s'est pas produite dès les premières cultures. « Il semble donc, dit l'auteur, que le temps soit un des facteurs de ce polymorphisme.

« Non pas qu'il se soit accompli dans les cultures âgées, mais bien après de nombreuses cultures successives sur le même milieu. »

Le cas du champignon du muguet, comme on le voit, n'est pas exceptionnel. D'autres champignons à thalle généralement diffus sont susceptibles de fournir des formes fasciculées sans que l'on puisse actuellement rattacher cette propriété à des facteurs définis du milieu ambiant.

Cette particularité mise à part, les champignons d'origines les plus diverses ont donné des filaments même dans les circonstances où ils avaient été méconnus par suite d'une observation mal dirigée ou incomplète ou viciée par une idée préconçue. Quand nous parlons de

filaments, nous n'entendons pas, comme certains auteurs, des articles plus ou moins allongés, placés bout à bout, mais des tubes cylindriques, ramifiés, cloisonnés. C'est un mycélium au vrai sens botanique du mot. Par là, le champignon du muguet se rattache aux champignons supérieurs et non aux levures. Si nous ne pouvons pas encore affirmer que les champignons observés dans le muguet sont tous identiques et capables de donner les asques caractéristiques de l'*Endomyces albicans*, nous savons du moins qu'ils ont le mode de végétation des *Endomyces* et non celui des *Saccharomyces*.

3° *Différences dans l'action pathogène.* — N'ayant pas trouvé de différences morphologiques concluantes, voyons s'il existe une distinction plus tranchée dans l'action pathogène.

Si le muguet est considéré ordinairement comme une complication insignifiante de diverses affections qui disparaît par les simples lavages à l'eau alcaline, on a décrit des muguets autrement graves. *Bompard* a rapporté l'observation d'un homme atteint d'hémiplégie droite, suite d'hémorrhagie cérébrale. « Pendant une période de 7 mois cet homme est pris de muguet qui ne cède que difficilement au traitement local, et reparaît dès que celui-ci est interrompu » (p. 52).

On a rapporté des exemples d'abcès locaux causés par un champignon du muguet (abcès lymphangitique, abcès gingival) sans qu'il y ait eu du muguet buccal.

On a imputé des mycoses pulmonaires au champignon du muguet ; d'autre part, le champignon du muguet est signalé dans la profondeur des tissus, disséminé dans tout l'organisme (abcès miliaires du cerveau, des reins, du foie, etc.).

On s'est demandé si c'est toujours le même parasite qu'on a rencontré dans ces cas différents ?

Grawitz (1878) a réussi à donner le muguet à de jeunes chiens en leur faisant avaler dans du lait le *Chalara Mycoderma* isolé de la choucroute et cultivé sur de la gelée de groseilles.

Plaut (1887) a déterminé le muguet du jabot chez les poules et les pigeons en leur injectant un *Monilia candida* provenant du bois pourri. Avec ce même *Monilia*, Mlle *Rabinovitch* a produit les lésions viscérales qui succèdent à l'inoculation du champignon du muguet.

De même *Noisette* a provoqué des lésions internes avec une levure de bière d'espèce indéterminée, ou plutôt avec les impuretés de la levure de bière du commerce.

Les résultats contradictoires des expériences avec les animaux auxquels on a inoculé le champignon du muguet ne permettent pas encore de tirer des conclusions sur la pluralité.

Klemperer, qui le premier (1885) a fait des injections intraveineuses à des chiens avec une culture pure de champignon du muguet, a observé une infection générale rapidement mortelle ; à l'autopsie il a retrouvé le champignon pur dans les organes.

Après lui, *Roux* et *Linossier* (1889) opéraient avec des lapins qui succombaient tous, mais après un temps variable.

Grasset (1893) pratiquait des injections sous-cutanées à des cobayes : 1° avec du muguet buccal, il n'obtenait rien ; 2° avec les cultures d'un champignon du muguet, trouvé dans un abcès gingival, il provoquait (généralement) un abcès local. — Dans une tentative d'injection

dans la veine de l'oreille d'un lapin, il n'a pas obtenu autre chose qu'un abcès au point d'inoculation.

Stoos (cité par de Stœcklin) faisait une émulsion de cultures sur gélose dans 2 centimètres cubes d'eau distillée ou bien il opérait avec 1,5 - 2 centimètres cubes d'une culture pure sur bouillon. Le liquide était injecté à des lapins dans la veine marginale de l'oreille. Tous les animaux mouraient en 4 ou 6 jours par mycose généralisée (un seul lapin survécut, mais l'autopsie révéla les lésions). *Stoos* a trouvé dans tous les cas une multitude de foyers métastatiques dans les reins, surtout dans la partie corticale. Très souvent il trouva le mésentère et le péritoine couverts des mêmes petites granulations blanches, deux fois il rencontra des foyers identiques dans le muscle cardiaque.

Par contre, il n'en observa jamais ni dans le foie, ni dans les poumons, ni dans la rate, ni dans le système nerveux central.

Après injection sous-cutanée, il obtenait un abcès local, parfois mortel (non constant). Le pus de 15 jours était stérile.

Roger et *Ostrowsky* (1896) produisaient constamment un abcès chez les lapins et les cobayes à partir de 2 centimètres cubes de culture en inoculation sous-cutanée.

Nous pouvons rapporter une expérience de M. *Maire* qui a injecté dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin une émulsion dans de l'eau salée d'une culture sur gélose maltosée du champignon *n° 5*.

A aucun moment l'animal n'a présenté aucune réaction générale.

Une partie de l'émulsion a fusé dans le tissu sous-cutané et a provoqué un petit abcès.

Une goutte de pus, recueillie par pression, au bout de 15 jours, est colorée au bleu de méthylène de Merck. Le champignon du muguet se montre au milieu des éléments du pus sous plusieurs aspects :

1° Des filaments ramifiés étranglés au niveau des cloisons, formés d'articles réguliers ; leur protoplasma est très raréfié, ils semblent morts (fig. 21). Ces filaments, dont les analogues n'existaient pas dans la semence, se sont formés dans le pus et y ont péri au bout d'un temps indéterminé ;

2° Des filaments plus courts contenant des globules internes (fig. 13 et 14). Nous les avons décrits dans un autre chapitre ;

3° Des éléments globuleux bourgeonnants d'aspect bien vivant ;

4° Des éléments piriformes, d'aspect aberrant.

L'animal est mort environ 2 mois après, avec des abcès pulmonaires ayant entraîné un pyopneumothorax. Nous nous sommes assurée que le pus de ces abcès ne contenait pas de champignon du muguet.

Grasset a signalé dans le pus des abcès expérimentaux un « mycelium rare et petit ».

A la suite d'une injection sous la peau du ventre d'un autre lapin, nous avons obtenu un abcès local. Le pus des 48 heures contenait des globules de muguet vivants et nucléés à l'intérieur de globules blancs (fig. 16).

De *Stœcklin* (1898) a obtenu des effets bien différents des résultats des autres auteurs, en étudiant des champignons isolés du pharynx des malades atteints d'angines diphtériques et d'angines banales. En général, ces champignons n'ont pas été observés à l'examen direct du malade et, comme l'auteur lui-même le remarque,

rien ne pouvait faire soupçonner l'existence du parasite du muguet en dehors des cultures.

Il est difficile de dire si de *Stœcklin* s'est trouvé en présence du champignon du muguet. Les descriptions s'éloignent beaucoup de ce qu'on observe communément. Il parle de formes filamenteuses qu'on pourrait prendre pour une variété indéterminée de *Leptothrix buccalis*, de masses jaunâtres à formes vaguement cristallines, de figures rappelant un peu les bourgeonnements épithéliaux du cancer, de levures bourgeonnant à l'abri d'une capsule commune, de spores devenant levures dans l'intérieur des filaments. On ne peut guère admettre que le champignon du muguet ait pu prêter à des interprétations aussi particulières.

Il s'agit donc d'un champignon indéterminé, comparé à tort ou à raison à celui du muguet.

Isolé des angines où il était associé au Bacille de Lœffler ou à d'autres microbes, le champignon de *Stœcklin* se montre inoffensif pour les lapins et les cobayes, quand on l'injecte dans les veines ou sous la peau, tandis que le champignon du muguet dans les mêmes circonstances produit des lésions viscérales ou des abcès.

Ce même champignon de *Stœcklin*, par lui-même inoffensif, provoque une maladie mortelle quand on l'injecte avec le bacille de Lœffler, lors même que la dose de ce dernier est assez faible pour n'entraîner aucun accident chez le lapin qui la reçoit sans mélange de champignon. Il redevient inoffensif si au mélange de champignon et de culture diphtérique on ajoute du sérum antidiphtérique.

Les animaux sont-ils morts de mycose ou de diphtérie ?

Chaque parasite injecté isolément à la même dose est inoffensif. Certaines lésions sont imputables directement au champignon. Ce sont : du côté de la peau un œdème inflammatoire dont le liquide purulent contient des champignons vivants sans bacilles, du côté des viscères des foyers métastatiques qui farcissent les reins et les poumons et qui sont remplis d'éléments du champignon. Nulle part on ne trouve de bacille diphtérique ; le champignon isolé, injecté aux animaux, se montre de nouveau inoffensif.

Le bacille diphtérique favorise donc l'implantation et l'extension du champignon dans l'organisme lors même qu'il est en dose insuffisante pour provoquer par lui-même des désordres sensibles.

Il y a tout lieu d'admettre qu'il paralyse la résistance naturelle de l'organisme par ses toxines en modifiant le chimiotactisme et la phagocytose.

L'absence d'abcès, la production d'œdème, la localisation pulmonaire plus fréquente sont des caractères qui éloignent le champignon de *Stœcklin* du champignon du muguet.

Il ne faudrait pas conclure de cette diversité d'action des champignons d'origine différente à la pluralité spécifique, car l'action pathogène d'un champignon du muguet d'une seule origine est aussi variable : elle dépend de facteurs très divers, plus ou moins bien connus, et dont la résultante donne au parasite ce qu'on nomme sa virulence. De nombreuses observations et expériences l'ont démontré.

On a constaté dans les hôpitaux d'enfants des épidémies de muguet dans lesquelles le champignon devenait de plus en plus tenace et *Tordéus* (1882) avait émis

l'idée que le passage successif par plusieurs organismes humains augmentait la virulence du champignon du muguet. Cette hypothèse a été confirmée plus tard par les expériences de *Roger*. Cet auteur a remarqué que, s'il suffisait d'injecter dans les veines d'un lapin 1 à 1,5 centimètres cubes de culture pure de muguet, pour amener la mort, il fallait injecter jusqu'à 4 ou 5 centimètres cubes pour faire périr les animaux, quand des ensemencements en série dans des milieux inertes, agar ou bouillon, avaient diminué l'activité pathogène du champignon ; mais, par des passages successifs, on rend à l'agent atténué sa virulence première et on l'amène de nouveau à tuer à la dose de 1 centimètre cube.

Grasset a constaté que la virulence du champignon du muguet s'atténuait, lentement toutefois, au fur et à mesure que les cultures vieillissaient.

L'influence des milieux sucrés a aussi été mise en avant : les expériences d'Ostrowsky lui ont permis de conclure que l'addition de glycose au milieu de culture du champignon rendait ce dernier capable de tuer plus rapidement l'animal inoculé.

La dose injectée est aussi un facteur important à considérer dans l'étude de l'action pathogène. Grasset et Ostrowsky ont en effet constaté que l'intensité de la maladie dans la mycose expérimentale produite par le champignon du muguet est en rapport direct avec la quantité de germes introduits.

Nous avons vu, en rapportant les expériences de Stœcklin, que l'association du champignon du muguet avec d'autres organismes pathogènes influe également sur sa virulence, ainsi d'ailleurs que sur celle de l'organisme concomitant.

Roger a mis en évidence une séroréaction qui pourrait avoir son importance si de nombreuses expériences venaient prouver qu'elle est absolument spéciale à une espèce donnée de champignon du muguet. Il a montré en effet que le sérum d'un animal immunisé contre le muguet par injection de doses croissantes de germes possède des propriétés agglutinantes très nettes à l'égard des cultures du champignon. Si, en effet, on ajoute un peu de ce sérum à une culture en milieu liquide, on voit les globules qui étaient disséminés dans le milieu se réunir en amas plus ou moins volumineux et irréguliers : les couches externes des membranes se transforment en une substance d'aspect gélatineux qui agglutine fortement les éléments.

De tout ce qui précède, nous pouvons conclure qu'il n'y a pas de différences spécifiques prouvées ni même probables entre les diverses formes du champignon du muguet ; toutes doivent être tenues pour également suspectes.

CHAPITRE III

Influence du milieu sur l'Endomyces.

Conditions d'apparition des diverses formes.

Les divers milieux sur lesquels on cultive le champignon du muguet exercent sur sa morphologie une influence considérable. Nous allons le montrer en étudiant la façon dont se comporte l'*Endomyces* dans des milieux liquides et solides.

Cultivé dans un milieu liquide, l'*Endomyces albicans* forme un dépôt pulvérulent au fond et, le plus souvent, un voile visqueux à la surface, quand la culture est laissée au repos.

Dans une vieille culture de 3 ans (N° 2 — extrait glycériné de pomme de terre à 15 p. 100, ensemencé le 4 novembre 1895), nous n'avons trouvé dans le voile que des éléments plus ou moins allongés et réunis en chaînette, mais pas de véritables filaments.

Grasset a signalé dans des cultures en bouillon de 16 mois un voile à la surface par enchevêtrement du *mycélium*, sans spécifier si c'était de vrais filaments.

Noisette a observé une seule fois, dans une culture en bouillon glucosé et depuis longtemps (?) à l'étude, « un

nuage épais et visqueux, nageant à la surface du liquide, et *uniquement* constitué par des filaments et des levures ».

Ostrowsky n'a jamais vu de pellicule à la surface.

Dans le liquide de Naegeli sucré (2 p. 100 de saccharose) tous nos champignons ont donné un dépôt abondant au fond du ballon. A l'examen microscopique — au bout de 17 jours — nous avons trouvé : beaucoup de globules sphériques isolés ; des globules bourgeonnant, formant des amas d'éléments sphériques et quelques filaments grêles, formés d'articles courts, bourgeonnant (*fig. 20*).

Dans le liquide de Raulin, stérilisé à 120°, nos champignons se sont développés abondamment ; à l'examen microscopique au bout de 22 jours nous avons trouvé *exclusivement* des formes levures.

Le *n°* 5, examiné au bout de trois mois, présentait des globules ronds à membrane épaisse, quelques-uns donnant naissance à un filament non cloisonné, rempli d'un protoplasma finement granuleux, enfin des filaments articulés grêles.

Dans le liquide de condensation d'une culture sur gélose maltosée (*N° 4*) nous n'avons trouvé que des éléments sphériques isolés ou bourgeonnants, formant un dépôt pulvérulent au fond du tube.

Dans le liquide de condensation de toutes nos cultures sur betterave et sur carotte nous avons trouvé constamment un dépôt au fond du tube, constitué exclusivement par des globules sphériques et des flocons formés par un lacis de filaments très longs, enserrant dans leurs mailles quelques globules isolés. Parfois les flocons se condensaient en un voile à la surface.

En ajoutant de l'alcool à 95° en volume égal à celui du liquide de culture et opérant avec précaution, l'alcool reste au-dessus. Après 24 heures tous les filaments flottants se condensent en un nuage d'épaisseur variable à la limite de séparation des deux liquides, les globules enserrés dans leurs mailles tombent au fond. Ce procédé permet d'apprécier la quantité des éléments suspendus dans le liquide de culture et de les répartir en deux groupes

Les auteurs sont presque unanimes à déclarer que le champignon du muguet ne forme que des éléments globulaires sur les milieux solides. L'absence de filaments est mentionnée sur des tranches de citron par Quinquaud (1868), sur le pain (Baginsky, 1885), sur la pomme de terre (Baginsky, Noisette, 1898), sur la betterave (Linossier et Roux, 1890), sur la carotte (Reess, Noisette, 1875), sur la décoction de pruneaux dès qu'elle est épaissie jusqu'à consistance sirupeuse (Grawitz, 1877), sur gélatine (Grawitz, 1886, Grasset, 1893, Noisette), sur gélose (Grasset, Noisette). Audry (1887) avait insisté spécialement sur la constance absolue de la forme levure, à tout âge, sur tous les milieux solides. Les exceptions à cette règle ne paraissaient pas de nature à l'ébranler sérieusement.

D'après Grasset, beaucoup d'éléments, ronds ou ovoïdes, ont de la tendance à prendre la forme cylindrique. Avant lui, Roux et Linossier signalent quelques formes filamenteuses, au début des cultures sur carotte ; mais comme ces auteurs ne trouvent plus que des globules au bout de 48 heures, on pourrait penser que les filaments s'étaient développés dans l'eau répandue à la surface de la carotte par l'ensemencement. De Stoecklin

(1898) nous apprend en effet que dans les cultures toutes récentes sur gélose en biais on observe presque exclusivement des filaments dans le liquide de semence répandu à la surface.

Aucun de ces auteurs n'a soupçonné la formation de filaments à la surface et leur pénétration dans la profondeur des milieux solides.

Nous trouvons seulement une observation de *Baginsky* (1885) suivant laquelle, dans un tube de gélatine inoculé en piqûre, les filaments prédominent dans les parties éloignées de la surface ou de la piqûre d'inoculation. Il semble résulter de là que l'auteur a vu les filaments pénétrer dans l'épaisseur de la gélatine. Mais cette observation n'a pas frappé les auteurs plus récents, sauf Grawitz qui la cite sans commentaire l'année suivante. *Pineau* décrit, d'après Monnier, des colonies tomenteuses et rayonnées, d'un aspect fort élégant dans la profondeur des tubes de gélatine inoculés en piqûre ; mais il ne dit pas si ces touffes sont formées de filaments ou de chapelets de globules.

Noisette, tout récemment encore (1898), affirmait que jamais le développement ne se fait dans l'épaisseur de la gélatine. D'après lui, lorsqu'il a été signalé, les cultures n'étaient pas pures ; les filaments ne pénétreraient que dans les portions liquéfiées par des microbes, par exemple le staphylocoque doré.

Quelques auteurs ont attaché une influence prépondérante aux actions chimiques. En première ligne nous citerons *Plaut* qui conclut ainsi : « La formation des filaments est favorisée par les milieux pauvres en sucre et en amidon, riches en azote, par les liquides, par le manque d'air.

« La formation des levures est favorisée par : les milieux sucrés ou riches en amidon, par les supports solides, par le contact de l'air. »

Linossier et *Roux* (1889) pensent que l'excès d'oxygène favorise la formation des filaments. Nous venons de voir que, d'après Plaut, le manque d'air exerçait la même influence. Cela prouve qu'il est bien difficile de préciser la quantité utile d'une substance donnée.

En tout cas le champignon du muguet est un aérobie vrai, Charrin et Ostrowsky ont démontré que, dans les milieux privés d'oxygène, non seulement il ne s'accroît pas, mais il périt au bout de quelques jours. Les essais de réensemencement restent stériles.

Linossier et Roux ont fait de nombreuses cultures dans des milieux chimiques de composition variée ; d'après les résultats de ces expériences ils posent la loi suivante : « Dans les cultures de muguet, la complication de la forme croît avec le poids moléculaire de l'aliment.

« En d'autres termes, plus ce dernier est de structure chimique compliquée, plus il y a tendance à la formation de filaments, plus ceux-ci s'allongent et deviennent grêles. »

L'influence de la composition chimique des milieux est incontestable, et les expériences des auteurs lyonnais la mettent en relief ; mais elle n'est pas exclusive et ils y apportent eux-mêmes quelques restrictions. D'autres facteurs extérieurs ont une action adjuvante. Une température élevée augmenterait la production de filaments. Certaines substances comme les nitrates qui ne sont pour le muguet ni un aliment, ni un poison, exerceraient une influence contraire à celle que fait prévoir leur poids moléculaire.

Les auteurs ont noté aussi des différences individuelles dans la façon dont le champignon se comporte vis-à-vis d'un même milieu.

Une forme maintenue, grâce à la persistance des milieux appropriés, pendant plusieurs générations, reprendra plus facilement la même forme (globulo-filamenteuse) que les muguets qui n'ont pas reçu cette sorte d'accoutumance. Les auteurs voient là une tendance à une formation de races.

M. *de Stoecklin* pense que la période évolutive l'emporte sur l'influence du milieu. D'après lui les filaments représenteraient les formes initiales, les globules, les formes adultes. L'influence des milieux se réduirait à accélérer ou à retarder l'apparition de la forme définitive. A l'appui de cette thèse il invoque la présence de filaments sur les jeunes cultures ensemencées sur gélose et la prédominance des levures dans les cultures anciennes sur bouillon.

Ces arguments sont peu probants puisque, dans le premier cas, il mentionne expressément la présence de liquide répandu sur la gélose. Dans les vieilles cultures où les filaments délicats sont progressivement détruits, les globules résistent plus longtemps. Il n'est donc pas surprenant que leur proportion semble augmenter.

Quant aux chlamydospores ou chronispores, *Grawitz* (1877) les a découvertes dans les vieilles cultures où les aliments salins et sucrés sont épuisés ; ce sont des éléments échappés à la destruction générale.

Kehrer (1883) les a trouvées dans le sable humide.

Plaut (1887) les appelle formes d'involution. Elles naissent sur des filaments plus épais que les filaments ordinaires et sont généralement précédées d'un article ovale.

Elles se montrent presque constamment dans les vieilles cultures (il les a observées chez les animaux épuisés).

Linossier et *Roux* (1890) ne les ont obtenues que « dans le liquide de Nægeli additionné de 1 à 5 p. 100 de saccharose et plus rarement dans la décoction de carotte *cuite* stérilisée ; il résulte d'autre part de nos très nombreuses expériences qu'une température de 25 à 30° centigrades est nécessaire pour leur apparition. »

« Ces formes durables n'apparaissent souvent qu'au bout d'un temps assez long, lorsque la semence est nouvelle, récemment dissociée des plaques du blanchet, tandis qu'au contraire elles peuvent être observées déjà après quelques heures, ou deux ou trois jours tout au plus lorsque la semence est ancienne et a subi notamment plusieurs passages par le liquide de Naegeli sucré.

« Au reste la formation de véritables races est un fait qui n'est plus douteux pour nous. »

La composition du milieu nutritif ne provoque pas à coup sûr la formation des chlamydospores, ainsi qu'il résulte de cette dernière restriction.

Pour notre compte nous avons obtenu dans le liquide de Naegeli saccharosé, suivant la formule de Roux et Linossier, des formes diverses (*fig. 20*), mais bien que nous nous soyons adressée à des champignons d'origine variée, nous n'y avons trouvé aucune chlamydospore, ni dans les cultures récentes, ni dans les vieilles cultures. Par contre, nous avons obtenu, comme tant d'autres auteurs, ces organes conservateurs dans des conditions variées.

Après Linossier et Roux, Grasset (1893) les a observées dans les bouillons âgés. Ostrowsky dit avoir souvent

observé des chlamydospores germant dans du bouillon glucosé ou mieux levulosé (5 gouttes pour 10 c. c.).

Nous en avons trouvé non seulement dans le liquide de condensation de nos cultures sur carotte, mais encore sur la plaque crémeuse elle-même, notamment dans cette culture de champignon *n°* 2 qui la première a donné des pointes dressées en l'air (*fig. 1*).

Une partie de la culture (âgée de 3 jours) est détachée très difficilement et conservée dans l'alcool.

Outre les filaments entrecroisés de manière à former un pseudo-parenchyme, qui se redressaient à la surface comme des piquants, visibles à l'œil nu, les préparations montraient des éléments allongés qui se terminaient par une chlamydospore.

Dans une culture sur betterave du même (*n°* 2) vieille de 3 mois 1/2 (elle était néanmoins encore fraîche, seulement sa couleur était devenue un peu terne), nous avons trouvé des filaments se terminant par un renflement sphérique, ayant les dimensions d'une chlamydospore, mais vide de protoplasma, et d'autres qui contenaient un protoplasma granuleux, mais leur membrane n'était pas très épaisse, ni stratifiée. Dans une culture sur betterave du champignon *n°* 4, âgée de 42 jours, mais fraîche et vivante, beaucoup de filaments se terminaient par une chlamydospore, dont la membrane très épaisse était fortement colorée par l'éosine, tandis que le protoplasma granuleux était resté plus pâle.

Enfin nous avons trouvé des chlamydospores dans une culture mixte du champignon du muguet *n°* 4 et du staphylocoque doré (*fig. 17, pl. II*). Elles se formaient jusque dans la profondeur de la gélose.

M. Radais (cité par Ostrowsky) les obtenait facilement

en cultivant le champignon du muguet sur des blocs de plâtre, coulés dans un verre de montre et mis à l'étuve à 25° c., dans des boîtes de Petri au fond desquelles l'on versait un peu de solution sucrée.

De l'ensemble des données relevées dans la littérature et de nos observations personnelles, il résulte que l'apparition des chlamydospores est dépendante de l'influence du milieu.

Cette influence n'est pas uniforme ; elle relève de circonstances très variées qui entravent le développement du champignon : épuisement de l'organisme hospitalier (Plaut), épuisement de l'aliment artificiel (Grawitz, Grasset) ; transport sur un support inassimilable (Kehrer, Radais), influences chimiques (Linossier et Roux), concurrence des bactéries (nos observations personnelles). De plus, l'influence du milieu n'est pas seule en cause. Si l'on compare nos résultats à ceux de Linossier et Roux, ou simplement les résultats divers obtenus par ces auteurs dans les cultures successives d'un champignon dans le liquide de Naegeli, on conclura que l'apparition des chlamydospores, comme celle des diverses formes de végétation active, relève aussi des caractères individuels, héréditaires, ou acquis par la végétation antérieure des champignons observés.

Résistance de l'Endomyces à diverses influences du milieu.

Parasiticides. — *Kehrer* (1883), reprenant les expériences de Grawitz, a essayé sur le champignon du muguet l'action de 91 milieux différents, qu'il a classés (provisoirement) en milieux nutritifs, milieux de crois-

sance, milieux entravants et milieux destructeurs. Il résulte de ses recherches, concordantes avec celles antérieures de *Kosegarten* sur l'influence du chlorate de potasse et du borax sur les organismes inférieurs, que les substances employées pour combattre le champignon du muguet favorisent au contraire son développement.

Plaut (1887) a complété ces recherches. Il a eu « recours à la méthode probatoire de Koch en y introduisant de légères modifications. Des fils de soie sont plongés dans des tubes à essai remplis des liquides à expérimenter ; après un temps donné, ils sont plongés de même dans l'eau distillée, puis on fait les ensemencements.

« On constate le développement au bout de 24 heures à 37°. »

Voici les résultats auxquels il est arrivé :

Plaut est arrivé à cette conclusion en apparence paradoxale que des substances qui ne nuisent pas au champignon du muguet ou même favorisent sa croissance (miel, sucre) sont d'utiles médicaments. Voici comment il explique leur action efficace dans le traitement du muguet.

« Le borax, par exemple, et la plupart des acides empêchent les gonidies de produire des filaments pendant un certain temps (dans toutes les cultures, les mycélium reparaissent au bout de 48 heures) ; et c'est déjà à mon sens un grand bénéfice, car les cellules de levure ne peuvent se multiplier qu'à la surface sans pénétrer dans les parties profondes de la muqueuse.

« Si l'on emploie un médicament de cette sorte après avoir détruit les plaques porteuses de filaments, il ne

se reforme tout d'abord que des gonidies qu'un simple lavage suffit à enlever.

« C'est ainsi qu'agit sans doute aussi le miel, remède populaire très efficace contre le muguet. Il forme dans la cavité buccale un milieu nutritif très favorable à la multiplication des gonidies, mais entravant d'autant la formation du mycélium. Le sucre ne serait pas aussi superflu que semblent le croire beaucoup de médecins.

« Le sublimé est le remède le plus efficace puisqu'il anéantit instantanément les cultures de muguet (*Bazin* l'avait déjà préconisé en 1858). On pourrait essayer de l'employer une ou deux fois et de recourir ensuite à un milieu contraire au mycélium, le borax par exemple. »

L'acidité des liquides buccaux a été longtemps considérée comme une condition nécessaire pour le développement du muguet.

Suivant une première hypothèse, les acides exerceraient une action directe sur le champignon et favoriseraient sa croissance. Les alcalins seraient, au contraire, parasiticides.

C'est la théorie établie par *Gubler* (*Mémoires de l'Académie de Médecine*, t. II, p. 413, 1858). « L'acidité des liquides buccaux est nécessaire pour le développement du muguet. » *Delafond* l'a vérifié expérimentalement sur les agneaux. (*Gazette hebdomadaire*, 1858.)

Une *seconde hypothèse* a été émise par MM. *Linossier* et *Roux*, selon laquelle les acides modifient les substances étrangères (aliments) contenues dans la bouche et les rendent assimilables pour le champignon (*Arch. de méd. expér.*, p. 239). En milieu acide, la salive saccharifie l'amidon cuit. Le carbonate de sodium empêche

l'action saccharifiante de la salive et affame le champignon en empêchant l'homme de digérer pour lui.

Troisième hypothèse : les acides n'agissent pas directement sur le champignon, ni sur ses aliments. Ils exercent une action nuisible sur l'organisme et paralysent sa résistance. *Quinquaud* (1868, p. 303) n'a obtenu, chez les individus sains, un faible développement du muguet qu'en humectant la langue d'acide lactique et conformément aux idées régnantes, il voyait dans cette expérience la preuve de l'utilité de l'acide au champignon.

Mais l'acide lactique provoque un chimiotactisme négatif, et on peut se demander si cette acidité des liquides buccaux ne joue pas un rôle antiphagocytaire.

Le *Micrococcus pyogenes* (Streptocoque) développe de l'acide lactique dans les bouillons de cultures, probablement aux dépens des hydrates de carbone. Ce microbe, qui accompagne presque toujours le champignon du muguet dans la bouche, comme il ressort des recherches de *Plaut*, *Grasset* et *Stoos*, pourrait paralyser la résistance de l'organisme contre la pénétration du champignon du muguet ». (M. le professeur Vuillemin.)

Dessiccation. — Nos cultures laissées à l'étuve à 37° se desséchaient au bout d'un temps variable (de 1 à 3 mois). Nous avons recherché si la semence était encore vivante.

Champignon du muguet *n° 4*, culture sur gélose dextrinée, ensemencée le 22 novembre 1898, à 3 heures.

Le 27 décembre, à 10 heures, la culture, sèche, d'aspect corné, est arrosée d'*eau de carotte* (provenant

de la boule d'un tube étranglé chauffé à l'autoclave la veille).

Développement abondant.

Le tube était replacé presque droit dans un godet, le liquide submerge environ 1|3 de la hauteur de la gélose.

Le 19 janvier 1899, à 10 heures. — Dépôt dense au fond, surmonté d'un dépôt floconneux ; au-dessus, le liquide est clair, mais la surface est couverte d'un voile épais un peu floconneux à sa face inférieure.

1) Le tiers moyen émergé est couvert de colonies crémeuses.

2) Le tiers supérieur de la gélose est de nouveau raccorni.

Champignons du muguet *n°* 1 (culture du 14 novembre), *n°* 3 (culture du 14), *n°* 4 (culture du 22 novembre 1898), *n°* 8 (culture du 14 novembre 1898), sur gélose. Retirées de l'étuve le 19 janvier 1899. Cultures entièrement sèches.

Le 17 mars 1899 (deux mois de dessiccation), les cultures sont humectées avec de l'eau de carotte stérilisée.

Une goutte du liquide, aspirée, est ensemencée sur gélose maltosée une demi-heure plus tard.

Le lendemain matin, toute la surface des cultures *n°* 1 et *n°* 3 est recouverte d'un enduit blanchâtre, lisse, assez épais. L'après-midi, il est devenu encore plus épais. Les cultures continuent à s'accroître les jours suivants, donnant des plaques crémeuses.

Le *n°* 4 n'a pas poussé du tout.

Le *n°* 8, examiné le lendemain à 10 heures du matin, ne présentait pas trace de culture.

A 3 heures de l'après-midi, on comptait jusqu'à 40 petites colonies blanches, arrondies, les unes de la grosseur d'une tête d'épingle, les autres plus grosses.

Les jours suivants, les petites colonies sont devenues confluentes et ont fini par former une plaque crémeuse d'aspect granuleux.

Température. — Le champignon du muguet se développe très faiblement à la température ordinaire, et, si on le porte à l'étuve, en 18 heures il recouvre toute la surface de culture.

CHAPITRE IV

Influence de l'Endomyces sur le milieu.

Influence chimique.

Le champignon du muguet ne liquéfie pas la gélatine. Il acidifie ses milieux de culture ; *Ostrowsky* attribue cette réaction à l'acide acétique.

Reess avait démontré déjà en 1878 que la propriété de ferment est exceptionnellement faible chez le champignon du muguet.

C'est à *Linossier* et *Roux* que nous devons les renseignements les plus précis sur l'action chimique de ce parasite.

Voici les conclusions auxquelles ils sont arrivés : Le champignon du muguet est essentiellement destructeur d'*hydrocarbonés*. — La salive ne le nourrit pas. — Le lait ne contient rien qui lui convienne directement. — Il ne consomme pas le lactose et le laisse inaltéré. — Le lactose transformé par la salive le nourrit. — La dextrine, la mannite, l'alcool, le lactate de sodium, l'acide lactique, la gomme, la glycérine, sont consommés sans fermentation.

Le champignon du muguet consomme le saccharose sans l'intervertir ni le faire fermenter.

Le muguet *fait fermenter* le *glucose*, le *lévulose*, le *maltose*, mais très lentement et en petite quantité.

Dans un mélange de glucose et de lévulose, le glucose disparaît plus vite au début, mais jamais entièrement.

Parmi les produits accessoires rares des fermentations il faut citer l'acide acétique et l'aldéhyde, formés en quantité notable avec l'alcool.

Le degré alcoolique maximum est de 5°,5, à peu près le même qu'avec les *Mucor spinosus* (5°,4 ; Van Tieghem), *racemosus* (5°,1 ; Brefeld), *circinelloides* (5°,5 ; Gayon), et bien inférieur à celui des levures.

Cette action chimique du champignon du muguet sur son milieu ne rappelle pas celle des *Saccharomyces*. *Roux* et *Linossier* insistent sur l'analogie qu'elle dénote au point de vue biologique entre ce champignon et les *Mucor*. On ne saurait conclure de là à une étroite affinité ; nous retiendrons seulement que, de l'aveu des auteurs qui considèrent la végétation levuriforme comme la plus normale, le champignon du muguet se comporte, à certains égards, comme les champignons filamenteux plutôt que comme les levures.

Influence physique.

Capacité d'extension de la masse des globules. — Les cultures montrent nettement qu'à la surface d'un milieu solide, en contact avec l'air, le champignon du muguet se multiplie le plus souvent sous sa forme bourgeonnante, qui recouvre bientôt tout le milieu d'un enduit visqueux

semblable à une culture de *Saccharomyces*. Mais le parasite ne s'arrête pas là : non content de recouvrir la surface de son substratum, il en envahit aussi la profondeur.

Capacité de pénétration des filaments. — Nous avons vu que le champignon pénétrait dans la gélose et le sérum (milieux solides homogènes), dans la betterave, la carotte et les champignons supérieurs (milieux solides organisés). Il émet des filaments qui percent les cellules de part en part pour continuer leur chemin presque en ligne droite, ou bien le filament qui a pénétré dans une cellule, avant d'atteindre la cloison opposée, se recourbe et donne naissance à des globules qui remplissent toute la cavité cellulaire.

Cette capacité de plonger des filaments dans les tissus morts, où le champignon peut s'introduire sans éprouver de résistance active, s'étend aux tissus vivants.

Anatomie pathologique.

Le muguet débute ordinairement par la face supérieure de la langue, sous forme de petits points blanchâtres, disséminés, qui s'agrandissent, se rapprochent et, finalement, donnent une *plaque crémeuse* qui peut avoir un millimètre d'épaisseur.

« Sur la face interne des joues, le muguet couvre d'ordinaire une surface moins étendue, qui a la forme d'un triangle allongé d'arrière en avant et qui correspond à l'espace intermaxillaire. »

« A la voûte palatine et sur le voile du palais, les plaques parasitaires sont parfois circinées et s'étendent excentriquement. Leur épaisseur y est moins grande que sur les précédentes régions. » (Parrot, 1877).

C'est le muguet typique.

Quelquefois la lésion apparaît primitivement dans le pharynx, sur le voile du palais ou les amygdales : c'est le muguet primitif du pharynx décrit par *Damaschino* et *Duguet*.

« L'adhérence du champignon du muguet à la muqueuse est proportionnée aux saillies et aux rugosités qu'elle présente ; il est toujours plus facile de le détacher des joues que de la voûte palatine et de la langue (Parrot, p. 78).

Lélut, cité par Laveran et Teissier (p. 431), croyait le muguet sous-épithélial.

Telle n'est pas l'opinion de *Gubler*.

« Ces Mucédinées, dit-il, prennent naissance dans l'intérieur des glandules qui s'ouvrent à la surface de la bouche, ainsi que dans l'enduit saburral qui tapisse le premier de ces organes.

« Les cellules épithéliales et les grumeaux de caséum coagulé qui constituent cet enduit, de même que le mucus altéré des glandes, représentent une sorte d'*humus* approprié au développement de ces faux parasites.

« Leurs filaments, nés dans une cavité glandulaire, en augmentant de longueur et de nombre, remplissent d'abord cette cavité et s'échappent ensuite. »

Robin a vainement cherché à vérifier ce fait. Pour lui, le champignon du muguet se développe à la surface de l'épithélium.

Quinquaud rejette également l'idée de Gubler :

« Ces spores ne siègent point dans l'intérieur de ces glandes. »

Les glandes ne sont pas à l'abri de l'invasion du champignon, comme l'admettent ces divers auteurs.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier l'histologie du muguet buccal par la méthode des coupes ; mais dans l'œsophage nous avons vu des filaments pénétrant par l'orifice des glandes et se retrouvant dans des culs-de-sac profonds (*fig.* 23). Ce mode d'introduction dans les cavités communiquant avec l'extérieur n'a d'ailleurs qu'une importance accessoire, car les filaments s'insinuent au travers des tissus.

Parrot a montré, à l'aide de coupes, que « non seulement les éléments du parasite atteignent le corps muqueux, mais ils le dépassent et pénètrent jusque dans le derme où l'on distingue très nettement quelques spores, mais surtout des tubes, dont la direction est à peu près perpendiculaire à la surface de l'organe. Les papilles affectées sont le siège d'une prolifération nucléaire des plus manifestes. » (*L'athrepsie*, p. 210).

A côté de cette variété qu'il a appelée « muguet dermique », il en a décrit une autre, qu'il regarde comme l'aspect « probablement primitif » et qu'il a nommée « muguet épithélial ».

« A la surface de la lame cornée tuméfiée, on voit une couche assez épaisse de spores, au milieu desquelles sont disséminés quelques tubes de mycélium, et des cellules épithéliales qui affectent des directions très diverses. Plus profondément, ces cellules ont conservé leur disposition horizontale ; mais au lieu d'être immédiatement superposées comme à l'état normal, elles sont séparées les unes des autres par des spores d'autant plus abondantes que l'on examine un point plus rapproché de la surface.

« Çà et là, du milieu des amas parasitaires de lasurface, on voit la mucédinée s'élever en végétations arbo-

rescentes. Ce sont comme des touffes de tubes sporifères qui, solidement implantées par de véritables racines sur l'épiderme altéré, s'épanouissent en de nombreux rameaux. »

En lisant la description de Parrot, on croirait que l'*Endomyces*, à la façon d'une plante supérieure, se développe dans deux directions opposées en donnant : des racines qui plongent dans l'épithélium altéré, des rameaux qui s'épanouissent dans l'air.

C'est, en effet, l'impression que l'on a lorsqu'on examine des coupes de muqueuse, couvertes de muguet. Mais, ne l'oublions pas, les coupes ou les tissus dont elles proviennent ont été soumis à des lavages et débarrassés de l'enduit de globules superficiels. Par conséquent les filaments qui paraissent libres et dressés en l'air étaient primitivement enfouis dans la masse crémeuse.

Un examen attentif de la direction des rameaux prouve que, du moins dans la plupart des cas, il n'y a que des filaments rampants ou plongeants.

La distinction entre des racines et des rameaux est donc illusoire.

Passons au muguet œsophagien.

Là encore le champignon forme des colonies lenticulaires discrètes ou bien des plaques confluentes qui recouvrent une grande surface.

Il pénètre en outre dans les tissus. *Virchow* a déjà signalé les filaments du muguet dans le tissu sous-muqueux de l'œsophage.

E. Wagner (1868), qui a aussi fait des coupes dans l'œsophage, a vu « les filaments tubuleux traverser les diverses couches épithéliales, et pénétrer dans les ramifications vasculaires ».

Parrot lui reproche le manque de clarté de ses descriptions et ce fait d'avoir « méconnu l'action irritante pourtant si remarquable du parasite, et la prolifération si active qu'il produit dans le tissu conjonctif des différentes tuniques de l'œsophage. »

Il a pu suivre les filaments jusque dans la « tunique fibreuse ». « Le muguet en la pénétrant d'une manière intime, l'a complètement disloquée. » « Plus bas encore, c'est-à-dire dans la tunique nerveuse, on distingue quelques rares tubes, dont les extrémités n'atteignent pas les muscles. Ils pénètrent les tissus perpendiculairement ou d'une manière un peu oblique à la direction de leurs fibres. » Il n'a pas constaté la pénétration des filaments dans les vaisseaux.

Damaschino (*Union médicale*, 14 juin 1879, cité par *Bompard, Th. de Paris*, 1880) parle de « fausses membranes crémeuses » recouvrant l'œsophage. Il décrit des filaments de deux ordres : les uns, aplatis et grisâtres, sont manifestement ramifiés et constitués par le mycélium du végétal. Ils s'enfoncent dans la profondeur des couches épithéliales, où l'on peut les distinguer très facilement sur des coupes minces.

On voit alors très nettement les tubes de mycélium dirigés parallèlement les uns aux autres et perpendiculairement à la surface de la muqueuse, pénétrer jusque vers le derme du conduit œsophagien. Le derme lui-même et *a fortiori* la couche sous-muqueuse ne présentent aucun vestige de la mucédinée. Au milieu des couches superficielles de l'épithélium, se trouvent les tubes du second ordre. Ceux-ci sont plus larges, plus volumineux, et divisés par des cloisons ; quelques-uns portent à leur extrémité des spores encore adhérentes ;

un grand nombre de ces spores, serrées les unes contre les autres, sont accumulées sous forme d'amas au milieu desquels on distingue encore çà et là quelques cellules épithéliales, granuleuses ; ces dernières entrent, d'ailleurs, pour une part notable dans la constitution des couches superficielles de l'enduit crémeux. »

Le champignon du muguet peut se développer dans *l'estomac*, mais, dans les circonstances ordinaires, il n'y forme pas de plaques crémeuses. Au lieu de donner un « muguet stomacal », il produit des lésions profondes, allant jusqu'à l'ulcération. Ces lésions sont en rapport avec l'abondante pénétration des filaments dans l'épaisseur de la muqueuse, ainsi que l'a montré *Parrot* (1869).

Arnold Heller (1889) a confirmé les vues de Parrot. Il a reconnu en effet qu'un ulcère de l'estomac observé en 1888 chez un enfant mort de diphtérie avait été produit par les filaments de muguet pénétrant dans le tissu conjonctif. En 1895, il signale un second cas d'ulcère de l'estomac dont le fond est traversé par des filaments du champignon du muguet.

Ainsi la muqueuse de l'estomac se prête mal à l'extension du champignon en surface, mais elle se laisse envahir en profondeur et désorganiser par le parasite.

Une fois pourtant *Parrot* (*loc. cit.* p. 587, obs. IX) a vu le muguet former une vaste plaque superficielle sans plonger dans la muqueuse. Chez l'enfant qui fait l'objet de cette observation, le muguet s'était développé dans les points de la muqueuse protégés par un enduit de sulfure de bismuth (à la suite de l'administration du sous-nitrate et de sa décomposition au niveau des glandes gastriques). Cet enduit opposait peut-être un obstacle mécanique à la pénétration des filaments et avait réduit le champignon

à s'étaler en surface. Il avait sans doute favorisé cette extension en modifiant la nature chimique des liquides qui baignent la muqueuse.

Klebs (1869 et 1887) a signalé un cas unique de muguet de l'estomac sans altération de l'épithélium. Nous pourrions multiplier les observations analogues ; mais le plus souvent l'examen manque de précision et l'on ne saurait dire si les plaques crémeuses se sont développées à la surface de l'estomac ou si elles ont été entraînées par déglutition. La description de Parrot est trop soignée pour faire naître des doutes de ce genre.

Il résulte de ces observations que le champignon du muguet produit sur un même organe, tantôt des lésions très étendues, très apparentes et pourtant bénignes, faciles à supprimer (c'est le muguet proprement dit), tantôt des lésions plus restreintes, plus difficiles à voir (éminences ne dépassant pas la dimension d'un grain de millet) mais pourtant profondes, presque irrémédiables. Outre leur gravité propre, ces lésions peuvent entraîner toutes les complications des ulcérations et ouvrir la porte aux infections.

Dans des cas où les lésions seraient restreintes encore, ne se manifesteraient pas à l'œil nu par des ulcérations et sembleraient par elles-mêmes insignifiantes, ce rôle d'introducteur de microbes s'exercerait peut-être d'une façon insidieuse. Le champignon du muguet serait d'autant plus redoutable qu'il serait moins visible et ne se trahirait que par l'œuvre de ses associés.

Le muguet a été observé dans l'intestin par Valleix.

Robin l'a rencontré une fois dans l'intestin grêle.

Parrot l'a rencontré deux fois dans le cœcum où le muguet « faisait corps avec la muqueuse ; dans l'un

des cas il était étalé en plaques d'une couleur marron, dans l'autre il formait de petits mamelons. »

Parrot, Heller ont décrit le muguet des cordes vocales.

On l'a aussi observé dans le larynx. Gubler le premier en a rapporté un exemple, mais son cas est resté douteux, et a été contesté par Parrot, qui prétend que le muguet ne peut se développer sur un épithélium cylindrique.

Mais *Heller* a établi définitivement l'existence du muguet du larynx ; il en a observé 7 cas : deux fois les ésions étaient limitées à l'épithélium, dans les cinq autres cas le champignon envahissait le tissu conjonctif: dans l'un de ces derniers il a constaté la destruction de l'épithélium avec ulcération.

On a vu le muguet se développer sur le mamelon et les organes génitaux externes.

CHAPITRE V

Application des données de l'Histoire naturelle à la pathogénie.

Les données d'ordre chimique ne sont pas encore applicables.

On a analysé les produits d'excrétion, constaté leurs effets toxiques sur les animaux. Mais la nature des excrétions est fonction de la nature des aliments offerts et des transformations que leur impriment les phénomènes intimes de la nutrition. On ne peut pas déterminer la composition chimique essentiellement variable du milieu hospitalier avec assez de précision pour affirmer qu'on la reproduit exactement dans les cultures.

Avec les sécrétions fournies par l'*Endomyces* dans des milieux artificiels, *Charrin* et *Ostrowsky* (Société biologique, 11 juillet 1896) ont fait varier la température, la composition des urines, amené la mort. Ils ont ainsi prouvé que, hors de l'organisme, l'*Endomyces* était susceptible d'élaborer des principes toxiques pour le lapin.

Mais avec ces produits solubles ils n'ont pas pu accroître la résistance des animaux au champignon. Les cultures vivantes, faibles, à dose progressive, ont pro-

duit l'effet vaccinant que les excrétions ne réalisaient pas. Ils n'ont donc pas réussi à prouver que ces excrétions produites dans les cultures exerçaient une action comparable à celle des excrétions produites par le champignon se nourrissant dans l'organisme animal.

L'action infectieuse du champignon du muguet est prouvée par les expériences de Roger. Mais il n'est pas possible d'en analyser les facteurs chimiques ni de comparer les produits qui la déterminent aux excrétions isolées des cultures.

Les limites de l'action mécanique peuvent être assez exactement précisées d'après l'extension du champignon dans les diverses cultures, mais il ne faut pas oublier que cette action est restreinte par l'activité de l'hôte.

Les filaments ne sont pas une forme de souffrance, mais des éléments normaux, vigoureux, aptes à s'étendre rapidement dans certaines conditions. Ils jouent un rôle pathogène propre.

Nous avons vu qu'ils s'introduisent sans difficulté dans les milieux solides, pâteux et homogènes, et même dans les milieux organisés morts ; on les a trouvés à l'autopsie dans l'intérieur des tissus. Mais ici une objection se présente : peut-être, pensera-t-on que le champignon ne peut pas pénétrer à l'intérieur des tissus vivants, qui réagissent et se défendent ; la constatation de filaments à l'autopsie serait due à une pénétration *post mortem*, serait un phénomène cadavérique. Heller a prévu et réfuté cette objection ; ses expériences ont montré que les filaments constatés dans un tissu mort ne s'étendent pas sensiblement si l'on conserve ce tissu dans des conditions favorables à la végétation du champignon du muguet.

Pénétration de l'Endomyces dans les cellules épithéliales.

On connaît depuis longtemps des formes globuleuses du champignon du muguet dans les cellules épithéliales, mais on n'avait pas expliqué leur mode d'introduction dans les cellules intactes et vivantes.

Il est possible qu'elles s'y logent sans résistance quand la cellule est altérée ou macérée ou attaquée par les microbes.

Dans des cellules encore actives elles pourraient être introduites par des phagocytes qui les auraient préalablement englobées et qui pénétreraient ensuite activement avec leur captif dans la cellule fixe.

Plaut (1887) dit : « Entre les amas qui contiennent presque exclusivement le champignon du muguet, on trouve, tant dans la cavité buccale du nourrisson que dans le jabot des poules, des lambeaux grands ou petits, composés presque exclusivement de cellules épithéliales, qui renferment exceptionnellement çà et là une gonidie dans leur intérieur. » Ce globule isolé dans une cellule épithéliale a-t-il été introduit par le premier ou par le second de ces procédés ? L'auteur n'a pas examiné la question.

On a signalé bien plus souvent des cellules épithéliales bourrées de nombreux globules. Robin (1853) les a fort bien figurées ; mais il a cru à tort que les globules étaient en dehors des cellules et simplement accolés à leur surface. « D'un assez grand nombre de groupes, dit-il, on voyait partir un filament tubuleux représenté par une seule cellule verticale allongée : c'était un prolongement

de spore germée communiquant avec la cavité de celle-ci (*fig. 4 c-c.*). »

Nous expliquerons plus loin cette apparence.

Dès 1842, *Gruby* disait que les *racines* du champignon s'implantent dans les cellules épithéliales. Mais il n'a pas signalé de rapport entre ce phénomène et l'introduction des globules.

Burckhardt (1864), *Hausmann* ont vu les amas de globules enfermés dans un sac ; mais au lieu de reconnaître dans cette enveloppe la membrane de la cellule envahie, ils l'ont considérée comme un produit du parasite et l'ont décrite comme un sporange (*Soorkapsel*). Cette erreur a été relevée par *Kehrer* (1883), puis par Plaut (1887).

« Un examen atttentif aurait permis de l'éviter, car le noyau de la cellule épithéliale se retrouve assez souvent plus ou moins intact au milieu des globules de champignon et peut être mis en évidence par les réactifs colorants. De plus, lors même que tout le protoplasma est altéré ou détruit, la surface de la cellule présente encore des crêtes caractéristiques. » (M. le Professeur Vuillemin.)

Nous voyons donc bien certainement des globules nombreux entassés dans les cellules encore vivantes, résistant dans leur intérieur et finissant par détruire le protoplasma de l'élément hospitalier. Ne pouvant invoquer ni une activité phagocytaire des cellules épithéliales qui ne sont pas amiboïdes, ni la pénétration de phagocytes qu'on verrait dans les cellules à peine altérées, ni la pénétration active des globules qui ont une membrane rigide, nous sommes amenés à penser que le champignon s'est toujours introduit dans les cellules sous forme de filament.

Heller (1895) est déjà amené par des vues théoriques à admettre la pénétration des filaments à l'intérieur des cellules. « Bien que je n'aie pas constaté directement la pénétration des filaments dans les cellules, leur trajet rectiligne donne à penser qu'ils ne les contournent pas mais qu'il les traversent ». La vérification directe de la pénétration des filaments manquait jusqu'à ces derniers temps. M. *Vuillemin* nous a montré des préparations de muguet buccal où l'on voyait un filament pénétrer dans l'intérieur d'une cellule épithéliale et bourgeonner dès que son extrémité s'était insinuée dans la masse protoplasmique. Cette introduction est un effet purement mécanique de la croissance du filament dont la base prend un point d'appui entre les cellules voisines. *Robin,* dont les observations précises n'ont rien perdu de leur valeur, malgré l'épreuve du temps, avait observé ce phénomène, mais il l'a mal interprété parce qu'il avait cru les globules appliqués à la surface des cellules et non contenus dans leur intérieur. Le filament introducteur des globules a été pris par *Robin* pour le prolongement d'un des globules en voie de germination à la façon d'une spore. On ne s'expliquerait pas pourquoi, dans une masse de globules équivalents, un seul germerait, tandis que tout s'explique si l'on considère le bouquet de globules comme une expansion de l'unique filament.

Nous avons retrouvé les formes signalées par notre maître, dans l'épithélium de l'œsophage.

Nous avons eu en effet l'occasion de pratiquer des coupes dans un fragment de cet organe, recueilli à la clinique des enfants par M. le Professeur agrégé Haushalter.

L'observation n'avait pas été prise, l'enfant étant mort le jour même de son entrée à l'hôpital.

Il y avait du muguet dans la bouche et le tiers supérieur de l'œsophage était couvert de petites colonies discrètes, du volume d'une lentille, d'un blanc crémeux. La pièce a été conservée dans le formol (*fig. 2*).

Il est arrivé, dans ce cas, ce qui nous est arrivé avec nos cultures, que nous avons lavée au formol : tous les globules de muguet qui se trouvent à la surface des plaques crémeuses tombent au fond du flacon ; alors les filaments implantés par l'une de leurs extrémités deviennent visibles et flottants, ce qui donne aux colonies un aspect velu. Comme le formol avait été changé une ou deux fois, nous n'avons trouvé qu'un léger dépôt blanchâtre, constitué par des globules sphériques de muguet, complètement vides pour la plupart.

Sur nos coupes, nous avons pu constater (*fig. 27*) une cellule récemment envahie dont la périphérie est nettement refoulée par le filament pénétrant. L'action est donc clairement mécanique. Quelques globules ont déjà bourgeonné. Dans une autre (*fig. 28*), les globules sont plus nombreux, la cellule est plus altérée, pourtant son noyau a gardé son contour et son affinité pour les matières colorantes. Dans la figure 23, la destruction de la cellule est avancée ; on n'en distingue plus que les contours ramollis. Les globules, affranchis de leur prison, commencent à s'allonger de nouveau en filaments qui s'échappent des débris de la cellule ; le filament introducteur s'en distingue par son aspect vide.

Nous avons vu aussi les filaments du champignon (*fig. 26*) pénétrer dans la muqueuse et les glandes, sans toutefois les avoir vus dans les cellules glandulaires.

Il résulte de ces observations que le champignon s'attaque corps à corps avec les cellules vivantes, les envahit, les absorbe et les détruit complètement.

Le champignon du muguet est donc susceptible d'altérer profondément l'épithélium, de dénuder les muqueuses dès le début de sa végétation, lors même qu'il ne formerait pas encore de couches crémeuses visibles à la surface. Les phénomènes inflammatoires qui précèdent l'apparition du muguet ont été interprétés diversement. On en a cherché la cause dans des troubles préexistants ou dans des actions microbiennes accessoires.

Grasset et un peu plus tard *Stoos* ont démontré que le champignon du muguet a pour compagnons inséparables dans la cavité buccale des streptocoques et des staphylocoques, agents ordinaires de l'inflammation, mais ils font une pure hypothèse quand ils affirment que ce sont eux qui produisent la stomatite érythémateuse et vont aider à la pullulation du parasite.

Il faudra rechercher si les phénomènes inflammatoires ne sont pas la manifestation première de l'implantation de l'*Endomyces* dans la muqueuse.

Ainsi l'*Endomyces* détruit les cellules en y pénétrant sous forme de filaments et en s'y multipliant sous forme de globules.

Cette conclusion pathogénique, qui ressort d'observations faciles à faire, a été jusqu'à présent méconnue, parce que la biologie du champignon était étudiée d'une façon insuffisante. Ainsi *Plaut* (1887) nous dit : « Les filaments s'insinuent sous l'épithélium ; le défaut d'oxygène favorise leur croissance ; ils reforment des gonidies quand l'exfoliation les ramène au contact de l'air. »

Les cultures dans les milieux artificiels nous montrent

les phénomènes observés dans les muqueuses de l'homme, mais dans des conditions où l'observation est bien plus facile. Chaque fois que nous avons suivi les filaments pénétrant dans la profondeur d'un milieu nutritif, gélose (*fig. 10*), betterave (*fig. 11*), carotte, champignon, etc., nous les avons vus émettre de distance en distance des touffes de rameaux courts ou de globules arrondis-qui sont, indépendamment de la présence ou de l'absence de l'air, les formes d'exploitation rapide et complète d'une réserve accumulée. Les filaments s'arrêtent et bourgeonnent pour exploiter une cellule épithéliale, comme ils s'arrêtent et bourgeonnent pour exploiter une cellule de betterave; ils reprennent leur allongement pour élargir leur champ d'exploitation.

La destruction des cellules est l'effet du mode de nutrition normal de l'*Endomyces*.

Pénétration de l'Endomyces dans le sang.

Les observations, rares encore, mais certaines, de lésions métastatiques, nous montrent que le champignon du muguet peut, du moins dans certaines circonstances, rester vivant dans le sang et être transporté par le torrent circulatoire.

Zenker (1860-1861) a publié l'observation d'un homme qui mourut avec les symptômes d'une hémiplégie droite. A l'autopsie, tout l'hémisphère gauche du *cerveau* était envahi par une multitude de petits abcès ronds, granuleux, semblables à des grains de millet, dus à l'*Endomyces albicans*. L'arrière-gorge était couverte d'une couche épaisse de muguet. Il émet l'opinion que le champignon du muguet a pénétré dans les vaisseaux

d'où les spores ont été transportées dans le cerveau pour y poursuivre leur développement.

Ribbert (1879) a rapporté un cas semblable. A l'autopsie d'une enfant de 12 jours, il a trouvé les deux amygdales, le pharynx, l'œsophage, le tiers supérieur du larynx et les cordes vocales recouverts d'une masse grisâtre si adhérente qu'on ne pouvait la détacher sans déchirer la muqueuse sous-jacente. Ces fausses membranes avaient tout à fait l'aspect de celles formées par le muguet. Mais ce qu'il y eut de remarquable à l'autopsie, ce fut le *cerveau*. « Les deux hémisphères cérébraux étaient parsemés de petits abcès miliaires, granuleux, dont les plus gros atteignaient la grosseur d'une tête d'épingle ; c'était une véritable granulie. — Ces abcès contenaient des *filaments* très nets du champignon du muguet. » Il n'a pas réussi à découvrir le champignon dans le tissu sous-épithélial, ni dans les vaisseaux.

Schmorl (1890) trouva le champignon du muguet dans des abcès miliaires du *rein* chez une fillette de dix ans, morte de la fièvre typhoïde.

L'observation la plus récente de faits de ce genre est due à *Monnier* de Nantes ; elle fait l'objet principal de la thèse de *Pineau*.

Il s'agit d'un homme de 37 ans, qui a contracté la syphilis à 25 ans; depuis un an il était atteint d'une bronchite fétide, de tuberculose pulmonaire, d'épilepsie jacksonnienne à type facial, d'hémiparésie et hémiplégie motrice totale du côté droit. Mort. A l'autopsie, on a trouvé en plein lobe occipital gauche du cerveau dans la substance blanche, un abcès, entouré d'une zone de ramollissement atteignant les fibres motrices, véritable poche nettement enkystée, assez adhérente au tissu cé-

rébral circonvoisin. Le pus était bien lié, verdâtre, fétide; il ne contenait pas de bacilles tuberculeux; on y trouvait des streptocoques, des staphylocoques et des filaments longs et ténus.

M. Monnier inocula 1/2 centimètre cube de pus sous la peau du dos d'une souris. L'animal mourut au bout de 5 jours. L'ensemencement de divers milieux avec le sang du cœur fournit les cultures typiques du champignon du muguet.

A côté des colonies de muguet existaient trois ou quatre colonies au plus de staphylococcus aureus et de streptocoques.

Le faible développement de ces deux derniers germes d'une part; d'autre part, la mort de la souris due au seul *Endomyces albicans*, donneraient à penser que, dans la genèse de l'encéphalite dont il est question ici, le principal rôle a été dévolu au muguet. »

« L'abcès a été produit par l'*Oïdium albicans* auquel sont venus ultérieurement s'associer et le streptocoque et le staphylocoque. Il s'agit en un mot d'un cas de *mycose cérébrale* avec symbiose bactérienne. »

Ces observations ne peuvent s'expliquer qu'en invoquant le transport du champignon par le sang. Mais si cette induction est logique et légitime, les cas sur lesquels elle s'appuie sont si rares qu'on peut se demander s'ils ne sont pas exceptionnels.

Les expériences sur les animaux ont précisé quelques points du problème.

Nous avons mentionné les inoculations de *Klemperer* suivies d'infection générale. Ces expériences ont été répétées avec le même succès par divers auteurs.

Mais d'autres sont arrivés à des conclusions diffé-

rentes. *Schmorl* n'a pas observé de suppuration dans les tissus à la suite de l'injection des cultures du muguet dans les vaisseaux sanguins. *Grasset* n'obtenait que des lésions locales au point d'inoculation, quand la semence s'était répandue ou avait été injectée directement dans le tissu cellulaire. *De Stœcklin,* avec le champignon du muguet isolé des angines, ne provoquait aucun accident chez les animaux.

Ces résultats négatifs montrent que dans certains cas, le champignon, introduit expérimentalement dans les vaisseaux, y est détruit au bout d'un temps indéterminé sans avoir causé d'accidents directement liés à sa présence.

Deux facteurs peuvent être invoqués pour expliquer ces différences : ou bien une résistance inégale des champignons dans des sérums identiques, ou bien une action différente des sérums des divers individus, des diverses espèces sur des champignons identiques.

Nous savons que le champignon du muguet est quelquefois charrié par le sang circulant. Un second problème se pose : Comment l'*Endomyces* arrive-t-il dans le sang en dehors des conditions expérimentales ? Il est bien rare que dans les conditions du développement spontané d'une maladie, un champignon puisse être inoculé en masse dans les vaisseaux comme dans les expériences de laboratoire. On ne connaît pas d'observations dans lesquelles l'*Endomyces* aurait été introduit par une plaie accidentelle. C'est l'anatomie pathologique qui nous fournit les renseignements les plus nets.

L'anatomie pathologique nous a montré le champignon plongeant et arrivant aux vaisseaux sous forme de filaments.

E. Wagner (1868) et *Vogel* (1878) avaient nettement décrit les filaments du muguet dans les vaisseaux de l'œsophage. Mais c'est à *Heller* que nous devons les détails les plus précis sur la fréquence de ce phénomène. Il a observé les filaments dans les vaisseaux 12 fois sur 18 observations, et il pense qu'il a pu les méconnaître dans plusieurs autres. Mais il constate un fait qui restreint les chances de généralisation de l'infection par le sang : c'est que le champignon traverse d'habitude les vaisseaux en ligne droite, entrant d'un côté, sortant de l'autre. Il ne peut être entraîné puisqu'il est fixé aux parois ; il détermine fréquemment une thrombose. Nous avons reconnu dans les *vaisseaux* profonds de la muqueuse œsophagienne le phénomène signalé par Heller.

La thrombose met donc souvent l'organisme à l'abri des métastases ; en revanche elle doit contribuer puissamment aux lésions locales, à la destruction de la muqueuse et à l'ulcération.

La thrombose n'est pas pour l'organisme une sauvegarde constante contre les métastases. *Heller* ne l'a constatée que dans la moitié des cas.

Cependant la mobilisation de l'*Endomyces* n'est guère, sous la forme filamenteuse, capable de s'introduire dans les vaisseaux ; la forme globuleuse est seule capable de circuler. *Heller* a constaté une fois des globules d'*Endomyces* dans l'intérieur des vaisseaux.

Nous avons vérifié ce fait dans les capillaires les plus superficiels de la muqueuse œsophagienne. Des filaments donnaient plusieurs rameaux très courts tout près de leur point de pénétration et des globules libres, bourgeonnants,se reconnaissaient au milieu des hématies dans le voisinage de ces filaments pénétrants. Le sang ne parais-

sait pas coagulé dans ces capillaires. Ces globules (*fig. 24*) peuvent donc être directement mobilisés dans le torrent circulatoire. Ils sont plus petits que les éléments les plus répandus dans les cultures ou dans les plaques crémeuses de muguet.

La production de globules dans le sang non coagulé des petits vaisseaux est une nouvelle manifestation du mode normal de végétation de l'*Endomyces* telle que nous l'avons constaté à travers tous les milieux solides, pâteux ou cloisonnés.

Nous ne saurions dire si les filaments s'accroissent à travers les thrombus et peuvent de là émettre de nombreux globules qui deviennent libres dans le sang.

A côté des globules libres dans les capillaires et détachés des filaments, nous en avons vu d'autres contenus dans les leucocytes du sang circulant (*fig. 25*). Ils avaient un aspect bien sain.

Ostrowsky nie la possibilité du transport par les phagocytes de la forme levûre, parce qu'il n'y aurait pas de spores. Cette vue théorique est contestable. D'abord il peut y avoir des spores dans l'organisme.

Ensuite les bourgeons ordinaires ont une membrane assez ferme pour résister à la phagocytose : nous avons déjà parlé des globules intacts et nucléés à l'intérieur des leucocytes (*figures 15 et 16*) dans le pus de 48 heures d'un abcès expérimental chez le lapin (injection sous la peau du ventre d'une culture du champignon *n° 5*).

La pénétration des filaments de l'*Endomyces* dans les vaisseaux lymphatiques, signalée pour la première fois par Bull, a été retrouvée par nous dans les lymphatiques de l'œsophage dont nous avons parlé plus haut.

Introduction de microbes par l'Endomyces.

Le champignon du muguet, nous l'avons vu, peut produire à lui seul des désordres assez importants. (Ulcérations de la langue, de l'œsophage, de l'estomac.) Mais, en outre, il agit très souvent indirectement ou comme complice d'un autre parasite. Il ouvre souvent la porte à des infections secondaires ; les micro-organismes aussi variés que redoutables qui pullulent aux portes de l'organisme profitent de la brèche ouverte, et s'introduisent aussitôt dans les tissus déjà désorganisés, où ils ne rencontrent plus la résistance accoutumée.

Schmorl et Heller ont signalé cette action indirecte du muguet. Le premier attribue la formation d'abcès rénaux chez un animal ayant subi des injections intraveineuses de cultures de muguet à des bactéries introduites avec le champignon. Le second a montré la pénétration de bactéries dans les tissus dissociés et altérés par les filaments de l'*Endomyces* ; il a rapporté, entre autres, l'observation d'un enfant mort d'une méningite purulente à *Coccus*, et chez lequel la porte d'entrée de ces *Coccus* avait été constituée par un muguet des cordes vocales, entre les filaments duquel on retrouvait les mêmes microbes que dans le pus des méninges et celui de petits noyaux inflammatoires des muscles du larynx.

De notre côté, nous pouvons apporter à l'appui des faits précédents l'observation mentionnée précédemment. Le lapin qui avait reçu dans la jugulaire environ 2 cc. de solution physiologique (Na Cl. 6/1000), dans lesquels avait été délayée une culture de muguet, a succombé

environ deux mois après à des abcès pulmonaires ayant entraîné un pyopneumothorax. Le pus de ces abcès ne contenait pas le champignon du muguet, mais en revanche un bacille d'assez grande taille y pullulait et paraissait être l'agent pathogène. Il est bien probable qu'il avait été inoculé par la végétation du champignon du muguet au voisinage du point d'inoculation.

Résistance de l'Endomyces dans l'organisme.

Nous avons vu que l'*Endomyces* se présente le plus souvent sous les formes globulaire et filamenteuse. Il convient d'étudier le degré de résistance de ces deux formes.

Comme on pouvait s'y attendre, puisque l'observation et l'expérimentation ont démontré que toutes les transitions existent entre les rameaux courts et les vrais globules, la membrane est d'égale épaisseur dans les deux formes. Mais la forme cylindrique des filaments leur donne une plus grande délicatesse. En effet, la turgescence est moindre chez ceux-ci, de sorte qu'ils se flétrissent plus aisément ; ils sont plus sensibles aux actions mécaniques, chimiques, ou aux modifications de la pression smotique.

Aussi, comme on le voit souvent dans la nature pour des cas analogues, les filaments, forme plus délicate, ne se montrent que dans les points les moins exposés à l'action des agents extérieurs. Ainsi, dans les cultures, les filaments pénètrent toujours à l'intérieur du milieu, sauf le cas, exceptionnel d'ailleurs, où ils forment des feutrages denses et résistants étalés ou dressés en cônes ou mèches effilées.

Dans les plaques de muguet, les filaments constituent la charpente de l'enduit crémeux et dans les tissus la forme principale de pénétration.

Les globules, au contraire, forment la masse principale des enduits superficiels, et accessoirement des groupes de destruction locale échelonnés le long des filaments pénétrants, ou des éléments mobilisables dans le sang et la lymphe.

La coexistence des deux formes globulaire et filamenteuse donne au champignon les plus grandes chances de conservation. Si on lave une culture sur carotte, les globules sont entraînés, mais les filaments restent, forment comme une sorte de squelette qui se remet bientôt à proliférer. De même, sur un épithélium, un lavage enlève les globules superficiels, mais laisse les filaments plus ou moins intacts. D'autre part, les filaments qui rampent dans la profondeur des tissus sont protégés par ceux-ci contre les agents mécaniques et même jusqu'à un certain point contre les antiseptiques, de même que les globules dans l'intérieur des cellules épithéliales.

Les filaments, tout en étant la forme la moins apparente, sont aussi la plus insidieuse et celle qui joue à notre organisme les plus vilains tours : *Plaut* les avait déjà considérés comme plus dangereux que les globules.

Il serait donc très important de savoir si on ne peut prévenir la formation de ces filaments : on rendrait un grand service à l'organisme en donnant la prépondérance à la forme apparente. Les médicaments qui amèneraient cette hégémonie des globules seraient donc d'une utilité incontestable, même s'ils augmentaient la masse visible du champignon.

Toutefois nous avons vu que les globules, bien que d'ordinaire développés à l'extérieur, peuvent être souvent protégés par des cellules épithéliales, et que l'action des phagocytes sur eux paraît, dans certains cas, plutôt protectrice et disséminante que destructive.

Les formes très résistantes, comme les ascospores et les chronispores, sont d'une extrême rareté dans la vie parasitaire de l'*Endomyces* ; les globules internes, nous l'avons vu, peuvent se rencontrer quelquefois dans l'organisme, où ils n'avaient pas été signalés jusqu'ici ; nous les avons en effet rencontrés dans le pus d'un abcès produit à l'oreille d'un lapin par inoculation expérimentale.

CONCLUSIONS

1° Le champignon du muguet existe dans d'autres affections que le muguet;

2° On ne peut pas démontrer directement que le champignon du muguet appartienne toujours à la même espèce. Mais à part, les levures (*Saccharomyces* d'Achalme et Troisier) ou les oïdies pulmonaires qui pourraient être confondues avec lui par un examen insuffisant, il présente toujours les caractères biologiques de l'*Endomyces albicans*.

Ni la structure microscopique, ni l'aspect des cultures, ni l'action pathogène n'établissent de différences constantes ;

3° L'action pathogène du champignon du muguet est sous la dépendance des propriétés révélées par l'Histoire naturelle :

a) La pénétration à travers les tissus est l'effet du développement normal de l'*Endomyces*.

b) L'*Endomyces* détruit les cellules en y pénétrant sous forme de filaments et en s'y multipliant sous forme de globules.

La destruction des cellules est l'effet du mode de nutrition normal de l'*Endomyces*.

c) Les filaments pénètrent spontanément dans les vaisseaux. Tantôt ils les traversent sans se détacher et peuvent déterminer des thromboses, tantôt ils émettent des globules qui bourgeonnent dans le plasma et peuvent être entraînés par le torrent circulatoire. Cette émission de bourgeons mobilisables dans le sang est une nouvelle manifestation du mode normal de végétation de l'*Endomyces*. Les globules peuvent demeurer vivants à l'intérieur des phagocytes et être véhiculés par eux.

d) L'introduction de microbes dangereux par l'*Endomyces* est prouvée, et paraît être plus fréquente qu'on ne le croit. Cette introduction peut amener les plus graves désordres dans l'organisme ; elle résulte de la végétation pénétrante du parasite qui ouvre une place septique.

e) La résistance de l'Endomyces est assurée par les propriétés spéciales de ses deux formes habituelles.

Nous serons trop heureuse si ce modeste travail peut contribuer à attirer l'attention sur la forme filamenteuse, un peu trop négligée jusqu'ici, et à éclairer la pathogénie des lésions dues au champignon du muguet.

Vu :
Le 27 mai 1899.
Le Président de la Thèse,
P. VUILLEMIN.

Vu par le Doyen :
GROSS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur,
A. GASQUET.

FIG. 1

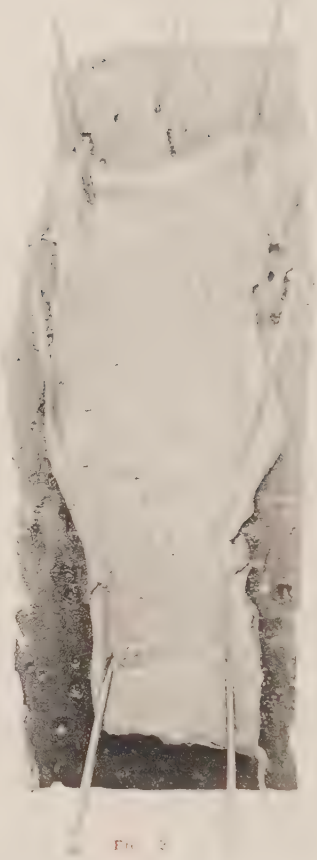

FIG. 2

FIG. 3

FIG. 4

FIG. 5

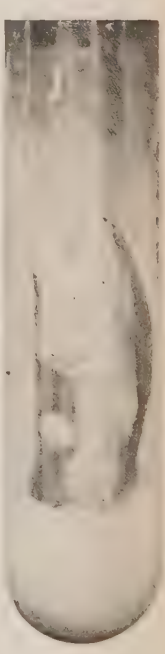

FIG. 6

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE I.

Fig. 1. — Culture du champignon du muguet n° 2 sur gélose. Surface velue.

Fig. 2. — OEsophage (pièce conservée dans le formol).

Fig. 3. — Culture du champignon du muguet n° 2 sur gélose. Alvéoles composés.

Fig. 4. — Culture du champignon du muguet sur carotte. Aspect cérébroïde.

Fig. 5. — Culture du champignon du muguet sur betterave (sortie du tube). Deux cratères sur un fond lisse.

Fig. 6. — Culture du champignon du muguet sur carotte. Nombreux cratères taillés à pic.

PLANCHE II.

Fig. 7. — Culture du champignon du muguet n° 3 sur gélose maltosée : surface granuleuse, on voit à la partie inférieure trois gros tubercules, plus haut un cratère (grandeur naturelle).

Fig. 8. — Culture du champignon du muguet n° 1 sur gélose dextrinée : on voit partir des deux bords de la plaque crémeuse des filaments pénétrant au-dessous de la surface de la gélose (gross. 3 1/2 d.).

Fig. 9. — Culture du champignon du muguet n° 4 sur gélose dextrinée : filaments pénétrant.

Fig. 10. — Culture du champignon du muguet n° 4 sur gélose maltosée (coupe perpendiculaire à la surface) : filaments plongeant dans la profondeur de la gélose (gross. 70).

Fig. 11. — Culture du champignon du muguet n° 5 sur betterave (coupe perpendiculaire à la surface) : filaments pénétrant dans les cellules de la betterave (gross. 166 d.).

Fig. 12. — (Culture du champignon du muguet n° 2 sur betterave), pointe formée de filaments qui se dressaient en l'air (toute la surface de la culture en était couverte) gross. 660 d.

Fig. 13 et 14. — Filaments courts contenant chacun deux globules internes (trouvés dans le pus d'un abcès expérimental).

Fig. 15 et 16. — Globules de muguet contenus dans les leucocytes trouvés dans le pus d'un abcès expérimental (gross. 2.300 d.).

PLANCHE III.

Fig. 17. — Chlamydospores trouvées dans une culture mixte de champignon du muguet n° 3 et de staphylocoque doré (gross. 2.300 d.).

Fig. 18. — Culture de champignon n° 4 sur sérum : colonies stelliformes, entourées d'une aréole translucide (gross. 3 1/2).

Fig. 19. — Une des précédentes colonies stelliformes vue à un gross. de 166 d.

Fig. 20. — Culture du champignon du muguet n° 3 dans

Fig. 13
Fig. 7
Fig. 10
Fig. 8
Fig. 14
Fig. 15
Fig. 16
Fig. 11
Fig. 12
Fig. 9

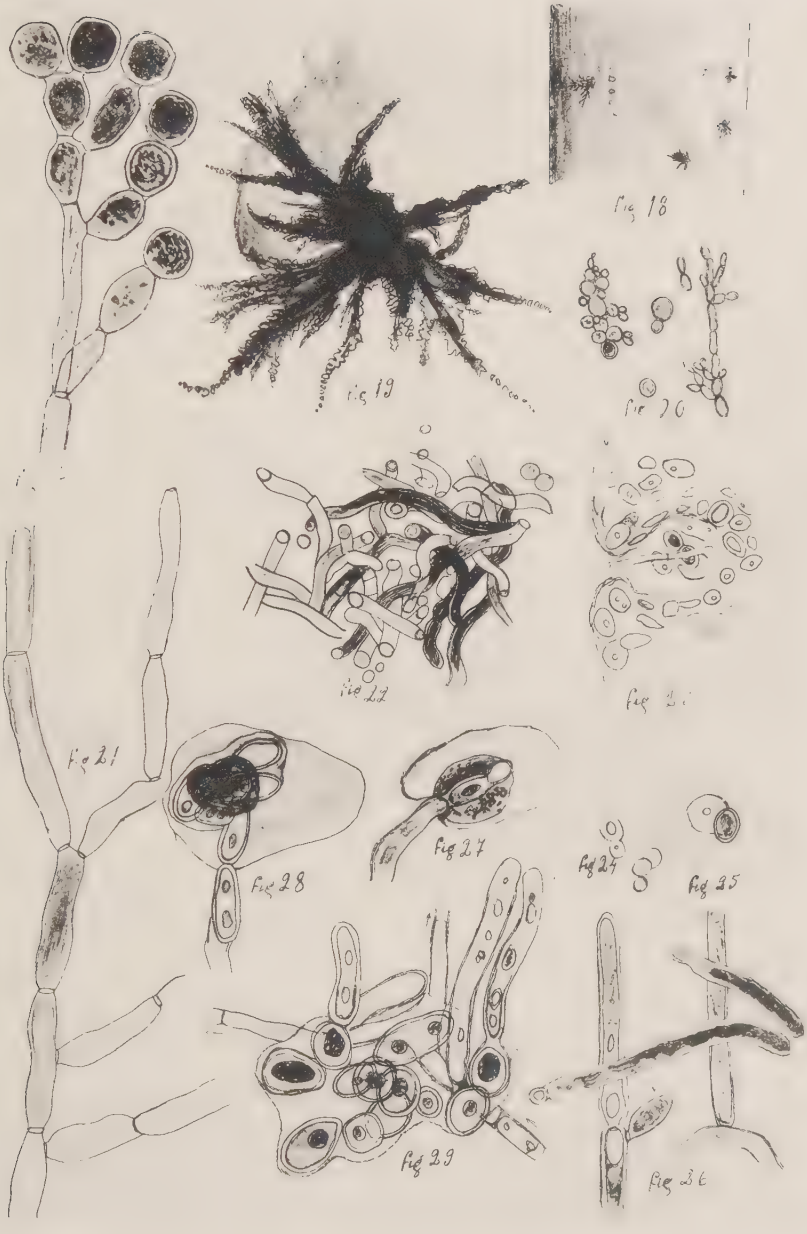
fig 18
fig 19
fig 20
fig 21
fig 22
fig 23
fig 24
fig 25
fig 26
fig 27
fig 28
fig 29
fig 35
fig 36

le liquide de Naegeli saccharosé : filaments grêles formés d'articles courts et amas de globules bourgeonnants.

Fig. 21. — Filaments de muguet ramifiés trouvés dans le pus d'un abcès expérimental.

Fig. 22. — Filaments enchevêtrés recouvrant toute la surface de la culture d'un champignon n° 2 sur betterave (celle qui présentait des piquants) gross. 2.000 d.

Fig. 23. — Filament pénétrant dans la lumière d'une glande (coupe perpendiculaire dans l'œsophage) gross. 660.

Fig. 24. — Globules de muguet charriés dans le sang (gross. 2.300 d.).

Fig. 25. — Globule de muguet contenu dans un leucocyte (trouvé dans les vaisscaux de l'œsophage) gross. 2.300 d.

Fig. 26. — Filaments pénétrant dans la muqueuse œsophagienne.

Fig. 27. — Filament pénétrant dans une cellule épithéliale (gross. 2.300).

Fig. 28. — Filament pénétrant dans une cellule épithéliale où il a bourgeonné (gross. 2.300 d.).

Fig. 29. — Filament pénétrant dans une cellule épithéliale où il a bourgeonné et où, après destruction de la cellule, quelques-uns des globules ont germé (gross. 2.300 d.).

N. B. — Les grossissements mentionnés concernent les dessins exécutés à la chambre claire. La réduction phototypique, faible pour les planches I et II, est d'un tiers environ pour la planche III.

IMPROBVS
LABOR
OMNIA
VINCIT